

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD



TESIS DOCTORAL

**ASOCIACIÓN ENTRE VARIABLES DE REANIMACIÓN
FLUIDOTERÁPICA EN LAS PRIMERAS 24 HORAS DE INGRESO EN UCI
Y EL EMPLEO DE TERAPIAS DE SUSTITUCIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL
EN EL ENFERMO CRÍTICO, ESTUDIO MULTICÉNTRICO DE CASOS Y
CONTROLES**

Realizada por: María Ortiz Lasa

Dirigida por: Trinidad Dierssen Sotos y Alejandro González Castro

**Escuela de Doctorado de la Universidad de Cantabria
Santander 2019**

“La vida es una obra de teatro que no permite ensayos; por eso canta, ríe, baila, llora y vive intensamente cada momento de tu vida...antes que el telón baje y la obra termine sin aplausos.”

Charles Spencer Chaplin

Agradecimientos

A Alejandro González-Castro por haberme dado la oportunidad de iniciarme en la investigación.

A Trinidad Dierssen-Sotos por haberme dado el impulso necesario para poder finalizar este proyecto. Por su integridad y su gran paciencia.

A todas aquellas personas que directa o indirectamente han sido cómplices del desarrollo y finalización de este trabajo.

Agradecimientos

Agradecimientos

A aquellos lazos vitales que unen el puzzle que compone mi vida y que sin ellos no sería lo que soy.

Ángel García Núñez, porque es el pilar fundamental de mi vida, motivo por el cual, tengo una vida plena.

Marcos García Ortiz, que ha hecho que creciera en mí un sentimiento indescriptible e infinito.

Luisa Lasa Cruz, que sacrificó parte de sus mejores años de vida, por ofrecerme más de lo que merezco, que me ha enseñado lo que es una familia.

Israel Ortiz Lasa, porque no creo que exista un lazo de unión entre hermanos tan fuerte como el que nuestro.

Luisa Cruz Bolado, que junto con César Lasa Vega, fueron mis guardianes durante mi infancia.

Abreviaturas y símbolos

Abreviaturas y símbolos

Abreviaturas y símbolos

Abreviaturas y símbolos

%	Porcentaje
ADQI	Acute dialysis quality initiative
AKIN	Acute Kidney Injury Network
AKI	Acute kidney injury
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ATP	Adenosin trifosfato
Ca ²⁺	Calcio
CK	Creatinina Quinasa
Cl ⁻	Cloro
CO ₂	Dióxido de carbono
COX	Ciclooxigenasa
Cys-C	Cistatina C
Da	Dalton
DE	Desviación estándar
DIF	Diferencia de iones fuertes
dL	Decilitro.
EB	Exceso de bases
E.E.U.U.	Estados Unidos de América
g	Gramo
g/dL	Gramo por decilitro
HCO ³⁻	Bicarbonato
IC	Intervalo de confianza
IECA	Inhibidores de la enzima angiotensina
IGFBP-7	Insulin-like growth factor-binding protein 7

Abreviaturas y símbolos

IL-18	Interleucina 18
IRA	Insuficiencia renal aguda
IRC	Insuficiencia renal crónica
K ⁺	Potasio
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KIM-1	Kidney injury molecule
L	Litro
LDH	Lactato Deshidrogenasa
Mg ²⁺	Magnesio
m/s	Metros por segundo
mg	Miligramo
mg/dL	Miligramo por decilitro
ml	Mililitro
mm ³	Milímetro cúbico
mmHg	Milímetros de mercurio
mmol	Milimol
mmol/L	Milimoles por litro
ml/Kg/h	Mililitro por kilogramo por hora
Na ⁺	Sodio
NAG	N-acetil-D-glucosaminidasa
NGAL	Neutrophil gelatinase-associated lipocalin,
OR	Odds Ratio
pCO ₂	Presión parcial de dióxido de carbono
RIFLE	Risk, Injury, Failure, Loss, End Stage Kidney Disease
RL	Ringer Lactato
SIRS	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
SOFA	Sequential organ failure assesment

Abreviaturas y símbolos

SSN	Suero salino normal
SS	Shock séptico
TIMP-2	Tissue inhibitor of metalloproteinases
TPGO	Terapia guiada por objetivos
T°C	Temperatura en grados centígrados
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos

Abreviaturas y símbolos

Índice

1. INTRODUCCIÓN

- 1.1. Revisión histórica de los fluidos de reanimación
- 1.2. Fundamentos teóricos de la fisiología de fluidos y electrolitos
- 1.3. El proceso de la reanimación con fluidos
- 1.4. Clasificación de los fluidos de reanimación
 - 1.4.1. Cristaloides
 - 1.4.2. Coloides
- 1.5. El balance hídrico en el proceso de reanimación
- 1.6. La insuficiencia renal en el enfermo grave
 - 1.6.1. Índices de gravedad del fallo renal agudo
 - 1.6.2. Nefrotóxicos
- 1.7. El papel del cloro en el proceso de reanimación
 - 1.7.1. La acidosis metabólica hiperclorémica
 - 1.7.2. La insuficiencia renal atribuible al cloro
 - 1.7.3. El cloro y la mortalidad
- 1.8. Las terapias de reemplazo renal

2. JUSTIFICACIÓN

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVO

- 3.1. Hipótesis
- 3.2. Objetivos
 - 3.2.1. Objetivo general
 - 3.2.2. Objetivos específicos

4. MATERIAL Y MÉTODOS

- 4.1. Diseño

Índice

4.2. Selección de casos y controles

4.3. Recogida de información

4.3.1. Fuentes de datos

4.3.2. Variables analizadas

4.4. Potencia del estudio

4.5. Análisis estadístico

4.6. Aspectos éticos

5. RESULTADOS

5.1. Descripción de la población a estudio

5.1.2. Características demográficas y clínicas

5.1.3. Variables analíticas al ingreso y a las 24 horas

5.1.3. Variables fluidoterápicas

5.2. Factores asociados al desarrollo de insuficiencia renal que requiere terapia de reemplazo renal.

5.2.1. Influencia del balance hídrico

5.2.2. Influencia del tipo de fluido y sus combinaciones sobre el desarrollo de IRA-TRR

5.2.3. Influencia de variables relacionadas con el cloro

6. DISCUSIÓN

6.1. Diseño de la metodología

6.1.1. Diseño del estudio: debilidades y fortalezas

6.1.2. Selección de la población a estudio

6.1.3. Período de exposición a estudio

6.1.4. Criterios de identificación del evento a estudio

6.2. Discusión de los resultados

Índice

- 6.2.1. Balance hídrico y su asociación su asociación con el desarrollo de insuficiencia renal aguda y el uso de terapias de reemplazo renal (IRA-TRR)
- 6.2.2. Tipo de fluido, grupo de fluido y sus combinaciones, y su asociación con el desarrollo de insuficiencia renal aguda y el uso de terapias de reemplazo renal (IRA-TRR)
- 6.2.3. Variables relacionadas con el cloro y su asociación con el desarrollo de insuficiencia renal aguda y el uso de terapias de reemplazo renal (IRA-TRR)

7. CONCLUSIONES

8. ANEXO

8.1. Definición de las variables a estudio

8.2. Hoja de recogida de datos

8.3. Artículos publicados

9. TABLAS

9.1. Tabla 1. Variables clínicas y demográficas en casos y controles, durante las primeras 24 horas de ingreso.

9.2. Tabla 2. Variables analíticas al ingreso y a las 24 horas.

9.3. Tabla 3. Variables fluidoterápicas durante las primeras 24 horas de ingreso.

9.4. Tabla 4. Análisis de la influencia del balance hídrico sobre el desarrollo de IRA-TRR precoz.

9.5. Tabla 5. Análisis de la influencia del balance hídrico sobre el desarrollo de IRA-TRR tardía.

Índice

9.6. Tabla 6. Análisis de la influencia del tipo fluido y sus combinaciones en el desarrollo de IRA-TRR precoz.

9.7. Tabla 7. Análisis de la influencia del tipo de fluido y sus combinaciones en el desarrollo de IRA-TRR tardía.

9.8. Tabla 8. Análisis de la influencia del grupo de fluido administrado en el desarrollo de IRA-TRR precoz.

9.9. Tabla 9. Análisis de la influencia del grupo de fluido administrado en el desarrollo de IRA-TRR tardía.

9.10. Tabla 10. Análisis de la influencia las variables relacionadas con el cloro en el desarrollo de IRA-TRR precoz.

9.11. Tabla 11. Análisis de la influencia las variables relacionadas con el cloro en el desarrollo de IRA-TRR tardía.

10. BIBLIOGRAFÍA

Índice

1. Introducción.

1.1. Revisión histórica de los fluidos de reanimación

La fluidoterapia ha sido, y continúa siendo hoy en día, objeto de debate científico desde sus preludios históricos. La administración de fluidos endovenosos, es una de las intervenciones más comunes en el cuidado de los enfermos críticos [Van Haren F, 2014] y se usa de manera rutinaria en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) y en los hospitales para restaurar el volumen de sangre y mantener la perfusión de los órganos durante la resucitación de un estado de shock [Frazze E y cols, 2016].

Así mismo, los fluidos, son uno de los medicamentos más ampliamente utilizados, siendo el suero salino normal (SSN) el tipo de fluido más utilizado globalmente, utilizándose más de 200 millones de litros anualmente en Estados Unidos (EEUU) [Semler MW y cols, 2016]. En Australia y Nueva Zelanda su empleo ha ido incrementándose, de tal manera que en 2012-2013 se consumieron más de 13,3 millones de litros de fluidos y en 2013-2014 hasta casi 14 millones [Glassford NJ y cols, 2016].

En los últimos años, la investigación en el campo de la fluidoterapia ha experimentado una expansión creciente realizándose múltiples estudios experimentales y clínicos [Langer T y cols, 2015].

Se debe dar la importancia a la fluidoterapia que por precepto le corresponde, de manera que la selección y el uso de los fluidos debe de realizarse igual que cualquier otro tipo de medicamento endovenoso, basándose en indicaciones, contraindicaciones y efectos tóxicos, además de maximizar la eficacia y minimizar la toxicidad [Myburgh J y cols, 2013]. Sin embargo, a pesar de los avances en la resucitación de los enfermos críticos, la dosis óptima y el tipo de fluido a utilizar durante la resucitación, aún está por determinar [Frazze E y cols, 2016].

La fluidoterapia contemporánea tiene sus inicios inevitablemente ligados a una de las enfermedades más devastadoras de su tiempo: el cólera. Esta enfermedad, es uno de

Introducción

los padecimientos más antiguos en el hombre. El conocimiento de la enfermedad es una historia de luces y sombras, iluminada por la inteligencia de quienes lograron descubrir el agente causal, patogenia, clínica y tratamiento (enclave principal de la fluidoterapia) [Sánchez RM y cols, 2014].

Ya se tenían registros de epidemias provocadas presumiblemente por el cólera en el siglo XVI que causaron gran mortalidad. Posteriormente, en el siglo XIX, cuando se habían desarrollado las marinas mercantes y las vías de comunicación, mientras prevalecía una higiene deplorable, se desarrollaron las sucesivas epidemias [Mata L, 1996].

En el año 1817, estalló una epidemia, que persistió durante 6 años causando una gran mortalidad fundamentalmente en la India, llamada la primera Pandemia. Su salida de la India y desarrollo en todo el mundo estuvo relacionada con el crecimiento del capitalismo en su etapa de expansión colonial. Fue así, como en 1826, reincidió la segunda epidemia, la cual invadió Europa, y en 1830 llega a Moscú, Berlín y Londres, para en 1831 y 1832 cruzar el Atlántico (Ilustración 1).



Ilustración 1. Mapa itinerario del cólera-morbo, en que se demarca su curso, desde el Indostán (en donde apareció en 1817) hasta los países que ha invadido hasta principios de 1832. Pablo Alabern lo grabó en Barcelona año 1832. Fuente:http://hicio.uv.es/Expo_medicina/patologia_XIX/microbiologia.html

Según describe Norman Howards-Jones [Howards-Jones N, 1972] en el conjunto de toda la historia de la terapéutica médica, el cólera ha constituido uno de los capítulos que con mayor dureza trató a la humanidad. Se trata de una enfermedad diarreica aguda rápidamente mortal, fundamentalmente por deshidratación.

Y de manera desacertada se llegaron a probar múltiples tratamientos, tales como, flebotomías, eméticos y laxantes [Howards-Jones N, 1972; Cosnett JE, 1989].

Introducción

Los primeros escritos oficiales en los que la sangría se considerada la base del tratamiento en el cólera datan de 1819, en la India, donde Steuart publica que “*la extracción de sangre es la tabla de la salvación de la práctica exitosa*”. Dichas prácticas se mantuvieron fielmente activas durante al menos 14 años más, siendo un método firmemente establecido como tratamiento principal en estos enfermos [Howards-Jones N, 1972].

Cuando el cólera llegó por primera vez a Moscú, en 1830, la sangría era un procedimiento terapéutico rutinario fuertemente apoyado por Jaehnichen (médico alemán que trabajó en el Instituto de Agua Mineral Artificial de Moscú). Sin embargo, su compatriota, Hermann (químico del mismo Instituto) hizo un análisis de la sangre de los pacientes enfermos de cólera y manifestó que “*la sangría después de una pérdida abundante de líquidos en estos pacientes podría resultar perjudicial*” [Howards-Jones N, 1972]. Y poco a poco, al tiempo que el cólera se extendía por Europa a mediados del siglo XIX, la sangría como tratamiento esencial, iba cayendo en el olvido.

Con la presencia de la enfermedad en Moscú, al año siguiente, en 1831, David Barry y William Russell, ambos médicos británicos, fueron enviados desde Inglaterra a San Petersburgo, para investigar la enfermedad. Allí ganaron experiencia en cuanto a los aspectos clínicos de la misma.

Unos meses más tarde, Barry, fue enviado a Sunderland, Inglaterra, debido al azote de una violenta enfermedad en el lugar, identificada por él mismo como el cólera. Así, Sunderland, fue reconocida por el primer lugar afectado por el cólera en Inglaterra, en 1831. La escena en este momento era dantesca. Muy pocos médicos habían visto la enfermedad alguna vez, los conocimientos sobre la misma eran escasos y se describieron dos corrientes, aquellos que defendían la contagiosidad del cólera y aquellos que creían que no era contagiosa. [Cosnett J, 1989].

Introducción

O'Shaughney, un médico recién graduado por la Universidad de Edimburgo, fue a Sunderland, para estudiar la sangre de los pacientes afectados de cólera. Llevó a cabo una serie de experimentos con perros, administrándoles agua tibia con diferentes sales al interior del sistema venoso. En pocos días emitió un informe preliminar en una de las publicaciones más potentes del momento, concluyendo que era aconsejable restaurar el estado natural de la sangre y proporcionar la cantidad de sales perdidas [O'Shaughney WB, 1831].

Un año más tarde, en 1832, fue Thomas Latta, un joven facultativo general, procedente de Leith, próximo a Edimburgo, quien aplica los consejos de O'Shaughney en humanos. Sus hallazgos se remitieron en una carta a la Junta Central de Salud de Londres describiendo sus primeros pacientes (*“ el primer sujeto del experimento fue una mujer de mediana edad, quien había recibido todos los remedios habituales sin obtener mejoría alguna...”*) describió los efectos observados (*“ pronto los rasgos afilados, ojos hundidos, la mandíbula caída, la palidez y la frialdad, se desvanecían para dar paso a un pulso que durante un tiempo había dejado de estar en la muñeca...”*) y la solución empleada (*“ 7,4 gramos de sal común, 2,4 gramos de carbonato sódico, disuelto en 3400 ml de agua”*) (Na^+ 48-68 mmol/L, Cl^- 39-49 mmol/L, HCO_3^- 9 mmol/L)).

Incluso Latta describió el aparato utilizado para la inyección del fluido al interior del sistema venoso (*“... tiene un pequeño tubo de plata anclado a la extremidad de un tubo flexible inyector...”*) y las precauciones que había que tomar al usarlo [Latta T, 1832].

En sucesivas cartas, Latta y varios colegas describieron una serie de casos, algunos con resultados dramáticos. Estos resultados, según Latta se atribuyeron a la administración insuficiente de solución, a la presencia de enfermedad orgánica subyacente y al retraso en la aplicación del remedio. Tras los hallazgos descritos, Latta

Introducción

modificó la composición de la solución original, intentando que tuviese una concentración de electrolitos similar a la sangre, y así, la última solución descrita por Latta, se remonta a 1832 y contiene Na^+ 134 mmol/L, Cl^- 118 mmol/L, HCO_3^- 16 mmol/L [Latta T, 1832].

Al mismo tiempo, Lewins, Craigie, Macintosh y Murphy, publicaron sendas cartas, describiendo el tratamiento de pacientes con cólera aplicando los métodos citados previamente. Sorprendentemente, Murphy, se quiso atribuir el mérito del reconocimiento por haber descubierto que la infusión de la solución salina era el pilar fundamental del tratamiento del cólera. A pesar de todos los esfuerzos de O'Shaughney, Latta y sus colegas, el uso de la solución salina como tratamiento para el cólera no fue aceptado en aquella época. Por un lado, el tratamiento sólo era aplicado a pacientes moribundos, además no se aplicaba las suficientes veces como para mantener el balance hídrico y por último, la solución no era estéril, químicamente tenía impurezas y de características hipotónicas [Latta T, 1832; Cosnett JE, 1989].

Todo lo anterior, junto a la muerte de Thomas Latta en 1833 y la partida de O'Shaughney a la India, para embarcarse en otros proyectos, hizo que la solución salina quedase en el olvido durante los próximos años [Awad S y cols, 2008].

Diferentes composiciones fueron descritas durante los siguientes años [Howlett H, 1849; Rees GO, 1853; Murchison DR, 1866; Jennings CE, 1883]. Sin embargo, uno de los puntos clave que constituyó el resurgir del interés de la fluidoterapia y la composición de los fluidos de administración, fueron los estudios desarrollados por Sydney Ringer en 1883. En aquel momento, los conocimientos respecto a la fisiología cardíaca estaban en progreso, lo que permitió a Sydney Ringer, iniciar una serie de experimentos cuyo objetivo era conocer y entender el papel del calcio en la contracción cardíaca. No sólo desarrolló sus estudios centrándose en el calcio, sino que estableció la importancia de los

Introducción

iones sodio y potasio, para revertir la acidificación asociada a la contracción cardíaca. Ringer, utilizó el corazón del anfibio para medir el índice de la función cardíaca (medido en forma de cambios de volumen), a través de un tonómetro, que aportaba información exacta del volumen transmitido a un depósito de aceite. Insertó en el corazón del anfibio una doble canulación, arteria y vena, a través de la cual, hacía fluir una solución control. Dicha solución, era sangre seca de buey reconstituida en 0,75 % de cloruro de sodio. Así inicialmente objetivó, que esto podría constituir un excelente fluido de circulación. Sin embargo, más tarde, se dio cuenta de que la solución aportada por una compañía de agua, no estaba embebida en agua destilada, sino que era agua recogida de tuberías. Repitió los experimentos y objetivó que cuando se administraba la composición con agua destilada el corazón del anfibio dejaba de latir en aproximadamente 20 minutos.

Ringer concluyó, por tanto, que los efectos que había encontrado previamente, eran debidos a los constituyentes del agua proveniente de las tuberías. El análisis químico de la misma y sus propias aportaciones, le condujeron a desarrollar la siguiente receta como solución *“mezcla de 100 ml de salino, 5 ml de bicarbonato de sodio, 5 ml de cloruro de calcio y 1 ml de cloruro de potasio”* postulando tras sus investigaciones, que dicha solución, se erigía como un excelente fluido de circulación artificial para mantener la contracción cardíaca [Ringer S, 1882; Ringer S, 1883].

Durante los sucesivos años, Alexis Hartmann y Danc Darrow, se centraron en estudiar los cambios químicos y el equilibrio ácido-base presentes en el organismo como resultado de diversas patologías [Hartmann AF, 1928]. Así objetivaron, como la presencia de acidosis metabólica era un continuo en las mismas. Con el objetivo de revertir la acidosis resultante, se centraron en estudiar el metabolismo del lactato, y llegaron a la conclusión, de que el lactato de sodio era capaz de mitigar el cambio de pH, actuando como agente amortiguador. De manera que Alexis Hartmann, en 1932, modificó la

Introducción

solución de Ringer, con el objetivo de reducir la acidosis observada en las patologías previamente estudiadas [Hartmann AF y cols, 1932]. La actual solución de Ringer modificada por Hartmann contiene 131 mmol/L de Na^+ , 5 mmol/L de K^+ , 2 mmol/L de Ca^{2+} , 111 mmol/L de Cl^- y 29 mmol/L de lactato ($\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_3$).

Paralelamente a todos los experimentos previamente descritos, el SSN, tal y como lo conocemos actualmente, también sufrió su propia evolución tanto en su composición como en su nomenclatura. A mediados del siglo XIX, el profesor Koelliker, un reconocido anatomista y embriólogo de la época, observó en sus experimentos que los nervios y músculos de las ranas, conservaban su actividad y apariencia durante horas, al ser introducidos en una solución de cloruro de sodio a unas concentraciones que variaban entre 0,5 a 1 %. A esta solución se la llamó “solución indiferente”. Años más tarde, se determinó que la concentración óptima del cloruro de sodio para preservar la actividad de los tejidos era 0,6 %, y a esta solución se la llamó “agua fisiológica”. El término fisiológico se hizo especialmente popular, tras observar en diferentes experimentos, así como en la práctica médica, que las transfusiones con esta solución eran capaces de salvar vidas animales y humanas que estaban en peligro por un shock hemorrágico [Joseph DR y cols, 1911].

Entre todos estos avances, los conocimientos acerca de los principios de la permeabilidad de la membrana, ósmosis y tonicidad de los fluidos, iban progresando y se vio que cuando las células se ponían en soluciones similares a la de la composición del suero, es decir, eran isotónicos con respecto al mismo, las células no presentaban cambios en su volumen. Sin embargo, la contracción de las células ocurría cuando eran expuestas a soluciones más hipertónicas y el edema, cuando las soluciones eran hipotónicas [Wakim K, 1970]. La solución salina de 0,6 % desarrollada por Koelliker se objetivó que era

Introducción

isotónica con respecto al suero de las ranas y no para los mamíferos [Awad S y cols, 2008].

Fue Hamburger, quien, en 1896, mediante sus experimentos relacionados con el estudio de la hemólisis de los glóbulos rojos in vitro y la comparación de los diferentes puntos de congelación del suero obtenido de animales e incluso de humanos, concluyó que el suero salino al 0,9 % era isotónico con respecto al suero de los mismos. [Lazarus-Barlow WS, 1896; Hamburger HJ, 1921]. Por lo tanto, la composición de la solución salina denominada normal o fisiológica desde entonces y hasta la actualidad, contiene 9 gramos de cloruro sódico por litro de agua, 154 mEq/L de Na^+ y 154 mEq de Cl^- .

El empleo de dicha solución tuvo su auge a principios del siglo XX, en el campo de la cirugía, cuando se puso de moda la proctoclisis e hipodermoclisis, lo cual le sirvió al doctor Evans para elaborar un manuscrito en 1911, expresando su desacuerdo ante el uso indiscriminado de la solución salina por parte de los cirujanos. Puso de manifiesto, los peligros de la administración de grandes cantidades de SSN y promulgó su restricción a aquellas situaciones con indicación real [Evans GH, 1911].

Rudolph Matas, un importante médico de la época, considerado el padre de la fluidoterapia moderna, fue el inventor de la administración de la fluidoterapia por goteo [Mengoli LR, 1971]. En 1924, describe minuciosamente la técnica de administración de los fluidos intravenosamente a través de un sistema de infusión continua, gota a gota. Describe los peligros, así como los cuidados de la misma. Se plantea que solución era la de elección para administrarse de forma continua y durante horas o pocos días. Relató que *“cuando yo comencé la práctica de infusión intravenosa continua en 1911, primero usé solución salina, pero de inmediato lo sustituí por glucosa al 5 %”*. Además Matas, citó en su manuscrito, a diferentes contemporáneos. Describió como Straub, en 1920, ya puntualizaba que la solución salina llamada fisiológica, no era tal, para animales de sangre

Introducción

caliente. Detalló los cambios orgánicos que sucedían en el músculo cardíaco humano tras la infusión de suero salino. Determinó los peligros de la infusión del suero salino, como parte del mismo se eliminaba a través del riñón, pero que otra gran parte se acumulaba en los tejidos y causaba edema, poniendo en evidencia, por tanto, la seguridad del suero salino. Por todo ello Matas terminó concluyendo que él prefería la solución glucosada 5 % [Matas R, 1924].

En los años sucesivos, se cuestionó la nomenclatura de dicha solución. De hecho, en 1970, el doctor Wakim, médico cirujano de Rochester, publicó un manuscrito, en el que planteaba, los motivos por los cuales, la solución salina normal o fisiológica, no la consideraba ni normal ni fisiológica. Él describió que no era normal, debido a que una solución químicamente normal de cloruro de sodio contiene 58,5 gramos por litro, mientras que la solución de 0,9 % contiene 9 gramos por litro de cloruro de sodio. Además, defendió que tampoco era fisiológica, ya que una solución fisiológica debería de ser aquella que contenga los constituyentes tanto cuantitativamente como cualitativamente lo más parecido al líquido corporal extracelular. En el caso de la solución salina, únicamente contiene sodio y cloro, no existiendo potasio, calcio, fósforo o magnesio en la misma [Wakim KG, 1970].

Por todo lo anterior y tras el descubrimiento del suero salino 0,9 % durante del siglo XIX, el siglo XX ha estado marcado por un lado, por la síntesis y administración de fluidos intravenosos más equilibrados (solución Hartmann y solución Ringer), tamponadoras gracias a la presencia de lactato o acetato con el objetivo de mitigar el efecto acidificante del suero salino 0,9 % y por otro lado por la aparición de otro tipo de fluidos para la reanimación [Rhee P, 2010].

La tabla 1 recoge las soluciones más importantes desarrolladas históricamente.

Introducción

<i>Nombre de la solución</i>	<i>Constituyentes</i>	<i>Equivalencia moderna mmol/l</i>
1832 Solución de Latta 1	2 drachms muriate of soda, 2 scruples carbonate of soda, 60 ounces of water	Na ⁺ 106 mmol/l, Cl ⁻ 78 mmol/l, CO ₃ ²⁻ 14 mmol/l
1832 Solución de Latta 2	2-3 drachms muriate of soda, 2 scruples carbonate of soda, 6 pints of water	Na ⁺ 48-68 mmol/l, Cl ⁻ 39-59 mmol/l, CO ₃ ²⁻ 9 mmol/l
1832 Solución de Latta 3	Half drachm muriate of soda, 8 grains subcarbonate of soda, 1 pound water saturated with protoxide of azote	Na ⁺ 107 mmol/l, Cl ⁻ 91 mmol/l, CO ₃ ²⁻ 16 mmol/l
1832 Solución de Latta 4	Third more saline matter	Na ⁺ 134 mmol/l, Cl ⁻ 118 mmol/l, CO ₃ ²⁻ 16 mmol/l
1883 Solución de Ringer	6 g sodium chloride, 3.1 g sodium lactate, 300 mg pottasium chloride and 200 mg calcium chloride in 1 L water	Na ⁺ 130 mmol/l, K ⁺ 4 mmol/l, Ca ²⁺ 1.5 mmol/l, Cl ⁻ 109 mmol/l, lactato 28 mmol/l
1896 Solución de Hamburger	9 g chloride sodium	Na ⁺ 154 mmol/l, Cl ⁻ 154 mmol/l,
1932 Solución Hartmann	6 g sodium chloride, 3.22 g sodium lactate, 400 mg pottasium chloride and 200 mg calcium chloride in 1 L water	Na ⁺ 131 mmol/l, K ⁺ 5 mmol/l, Ca ²⁺ 2 mmol/l, Cl ⁻ 111 mmol/l, lactato 29 mmol/l

Figura 1. Evolución histórica de la composición de las diferentes soluciones empleadas como fluidoterapia endovenosa.

Richard Zsigmondy, químico austriaco, recibió el premio nobel en 1925 por sus investigaciones sobre los coloides, los cuales consistieron en estudiar partículas submicroscópicas que dispersaban a través de otra sustancia. Y así fue como inventó el ultramicroscopio en la búsqueda de sus investigaciones. Mientras que Theodor Svedberg, químico sueco, ganó el premio nobel en 1926 por sus estudios sobre la química de los coloides y su invención de la ultracentrifugadora, una inestimable ayuda en los estudios posteriores. Svedberg investigó sobre los coloides y como partículas de pequeño tamaño se dispersaban en agua o cualquier otra sustancia. Las partículas de las soluciones coloideas son tan pequeñas que se podían dispersar a través del agua en función de la

gravedad. Y encontró que el tamaño y el peso eran factores para su dispersión. Así fue capaz de determinar el peso de proteínas complejas tales como la hemoglobina [Rangappa P, 2009]. Con el desarrollo del fraccionamiento de la sangre en 1941, la albúmina humana fue usada por primera vez para la resucitación de pacientes quemados durante el ataque de Pearl Harbour el mismo año [Myburgh JA, 2013]. Así, los primeros casos publicados sobre el uso de albúmina se remontan a la segunda guerra mundial donde se administró albumina a 7 pacientes quemados durante el ataque a Pearl Harbour. Aunque realmente se utilizó con éxito unos meses antes para el manejo de un paciente joven politraumatizado en un hospital de Washington [Aguirre P y cols, 2014]. Sin embargo, la limitada disponibilidad y el relativo elevado precio de la albúmina, impulsó el desarrollo de los coloides semisintéticos durante los últimos 40 años. Globalmente, hidroxietilalmidón (HES) fue uno de los más usados, particularmente en Europa. Otros coloides semisintéticos son la gelatina succinilada y dextranos [Myburgh JA, 2013].

1.2. Fundamentos teóricos de la fisiología de fluidos y electrolitos

El movimiento de agua y solutos se rige por varios procesos físico-químicos y biológicos. La difusión es el proceso por el cual las partículas de soluto se mueven de un área de alta concentración a baja concentración (pudiendo estar motivada también por gradientes eléctricos). Si una membrana semipermeable (que es permeable al agua pero no a solutos) separa el agua pura del agua en la que se disuelve el soluto, las moléculas de agua difundirán a través de la membrana hacia la región de mayor concentración de soluto, esto es lo que se conoce como ósmosis. Y la presión hidrostática necesaria para resistir este movimiento de moléculas de disolvente es la presión osmótica. Esta es una de las propiedades coligativas de una solución, es decir, aquellas propiedades que dependen del número de partículas que hay en dicha solución y no del tipo de partícula. Por otra parte, la osmolaridad es la medida de la concentración de soluto por unidad de

Introducción

volumen (mOsm/L) y la osmolalidad es la medida de la concentración de soluto por unidad de masa (mOsm/Kg). En la práctica clínica no se suele medir la osmolaridad porque el agua cambia su volumen en función de la temperatura, pero la masa sigue siendo la misma, por lo que se tiene en cuenta la osmolalidad. Ésta es la misma tanto en fluidos intracelulares como extracelulares (285-295 mOsm/Kg). La tonicidad es la osmolalidad efectiva, es decir, la medida del gradiente de presión osmótica entre dos soluciones y sólo está influenciada (a diferencia de la osmolaridad) por los solutos que no pueden atravesar la membrana semipermeable. Si la presión osmótica es la presión hidrostática necesaria para evitar la migración del disolvente de un área de baja concentración de soluto a otro de alta concentración, la presión oncótica es la parte de la presión osmótica generada por las moléculas de gran tamaño, lo que supone un 0,5 % de la presión osmótica total. Aunque no parece mucho, es lo suficiente para mantener el agua dentro del espacio intravascular, evitando la formación de edemas. La presión osmótica del plasma humano es de 5535 mmHg y la presión oncótica generada está entre 20-30 mmHg. La presión oncótica que se calcula es inferior a la que existe realmente debido al efecto de Gibbs-Donnan. La presión oncótica calculada es de 20 mmHg mientras que la que se mide realmente es de 30 mmHg. Esto se debe a que la presencia de proteínas con carga negativa (aniónica) en el plasma atrae a las moléculas con carga positiva (cationes) y esto genera un aumento de la osmolalidad en 0,4 mOsm/Kg, lo que contribuye al aumento de la presión oncótica que existe verdaderamente, 10 mmHg por encima de la que se mide. Del efecto de Gibbs-Donnan y la relación entre la interacción de la presión oncótica e hidrostática surge el Principio de Starling [Bruce M y cols, 1993; Edwards MR y cols, 2010].

Ernest Starling, conocido fisiólogo británico, en el siglo XIX, publicó un

Introducción

manuscrito sobre la absorción de fluidos a través de los espacios de tejido conectivo. Los fundamentos de su trabajo, comenzaron con una serie de experimentos, que consistieron en la inyección de suero a perros y en estudiar el movimiento del líquido extravascular. De sus conclusiones, Starling dedujo que los capilares y vénulas postcapilares se comportaban como membranas semipermeables que absorbían fluido del espacio intersticial [Starling EH y cols, 1896].

Posteriormente el modelo de Starling adoptó su forma moderna en el siglo XX, gracias a los diversos trabajos liderados por Krooh y Turner, en 1932; Luft en 1966 y Michel y Curry en 1980 [Krooh A y cols, 1932; Luft JH, 1966; Michel CC, 1980; Curry FE y cols, 1980]. Por lo tanto, la base del modelo moderno del Principio de Starling se basa en la afirmación de que el intercambio de fluidos trasvascular depende de un equilibrio entre los gradientes de presión hidrostática y oncótica. Así en el extremo arteriolar del capilar, el fluido se filtra a través del endotelio semipermeable hacia el espacio intersticial. El gradiente de presión es la diferencia entre la presión hidrostática del fluido intersticial y la presión hidrostática del capilar, mucho más alta. Esto favorecería el movimiento del fluido fuera de los capilares hacia el intersticio. Este gradiente, es opuesto por el gradiente de presión oncótica. La presión oncótica del capilar es mayor que la del intersticio (debido a la presencia de proteínas plasmáticas) y este gradiente es el que favorecería el movimiento del fluido desde el intersticio hacia los capilares. En el extremo arteriolar del capilar el gradiente de presión hidrostática es una fuerza que supera a la presión oncótica por lo que el fluido es ultrafiltrado definitivamente del espacio intravascular al intersticio. Al lado contrario, están las vénulas poscapilares, donde la presión hidrostática es muy baja y la fuerza oncótica se convierte en dominante, haciendo que el fluido se mueva desde el intersticio al espacio intravascular. Sin embargo, no todo el fluido es movilizado, y el restante depende del drenaje linfático para mediar su

retorno a la circulación. [Yartsev A y cols, 2013].

En la era del siglo XXI, el Principio de Starling, se ha puesto en revisión. A partir del estudio de Adamson [Adamson RH y cols, 2004] (en el que a través de una serie de experimentos con ratas, postuló que el efecto de la presión oncótica en el intersticio como contribución al movimiento de fluido trasvascular era mucho menor de lo que Starling predecía) se desarrollaron otros estudios. La propuesta actual, es que los capilares filtran el líquido al espacio intersticial a lo largo de toda su longitud y no solo en el extremo arteriolar y la reabsorción esperada a nivel de las vénulas simplemente no ocurre, sino que el fluido ultrafiltrado regresa a la circulación a través del sistema linfático. Se piensa que es el glicocalix endotelial el que desempeña el papel de membrana semipermeable. El glicocalix es una capa de hidrogel de 500-2000 nm compuesta por proteoglicanos y glicoproteínas unidas a la membrana y recubriendo la mayor parte de la superficie del árbol vascular. Es entendido como la nueva membrana semipermeable, con un sistema de pequeños poros cubiertos por hendiduras endoteliales intercelulares, separando el plasma de una región protegida que es el subglicocalix, un espacio que mayoritariamente está libre de proteínas. La presión oncótica del subglicocalix reemplaza a la presión oncótica del intersticio y constituye el determinante para el movimiento del fluido trasvascular. Las proteínas del plasma, incluyendo la albúmina, escapan al intersticio, como respuesta a un incremento en el flujo trasvascular, presente por ejemplo en el período temprano de la inflamación, diabetes, hiperglucemia, cirugía, trauma y sepsis (donde la integridad de la estructura del glicocalix se ve comprometida). En definitiva, la presencia de concentración de proteínas bajas dentro de los espacios del glicocalix intercelular explica el bajo flujo trasvascular, y el flujo linfático en la mayoría de los tejidos, constituyendo la base del modelo actual del glicocalix [Woodcock TE y cols, 2012].

1.3. El proceso de reanimación con fluidos

Introducción

La reanimación con fluidos es un proceso dinámico en el tiempo que persigue diferentes objetivos dependiendo del momento y el escenario en el que nos encontremos [González-Castro A y cols, 2016].

El uso inapropiado de los fluidos suele estar representado por una inadecuada reanimación que conduce a hipoperfusión tisular debido a una administración excesiva de fluidos, produciendo edema y alteraciones electrolíticas severas. Esto presenta altas tasas de morbilidad y mortalidad. Además los efectos adversos de la administración de fluidos incluye: balance hídrico positivo, fallo orgánico (pulmón, cerebro, riñón), hiponatremia, hipercloremia, acidosis metabólica y anomalías en la coagulación. Por ello se ha considerado que los fluidos deben de ser entendidos como cualquier otro fármaco, con sus indicaciones y contraindicaciones. El tipo de fluido, la cantidad y el tiempo en el que se administra deben de ser consideradas [Hoste EA y cols, 2014].

En 2013, surgió un modelo conceptual para el manejo y administración de los fluidos en el paciente críticamente enfermo. Este modelo consta de 4 fases, de acuerdo al estado clínico del paciente y que evoluciona en función de las necesidades y objetivos que precisa en cada momento la enfermedad [McDermid RC y cols, 2014].

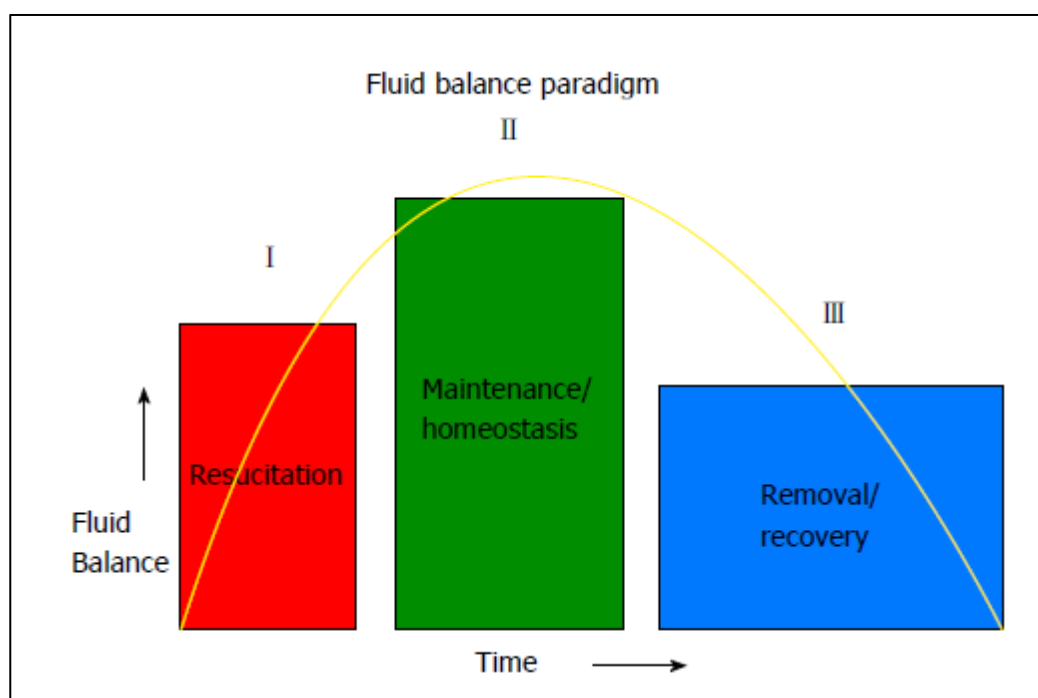


Figura 2. Fases de la resucitación con fluidos del paciente crítico. McDermid RC et al. Controversies in fluid therapy: Type, dose and toxicity. World J Crit Care Med. 2014;4;3(1):24-33.

La primera fase, conocida como resucitación, es aquella en la que el objetivo es conseguir una presión arterial mínima y un gasto cardiaco que asegure una supervivencia inmediata. En esta fase se necesita de una monitorización mínima, que puede limitarse a un catéter arterial para obtener presión arterial media y un catéter venoso central para obtener presión venosa central. A continuación, se describe una segunda fase, conocida como optimización, en la que el objetivo es incrementar y mejorar la disponibilidad de oxígeno celular, existiendo una pequeña ventana terapéutica para intervenciones dirigidas a optimizar el estado hemodinámico. En esta fase, medidas como la saturación venosa central y el lactato pueden ayudar a dirigir la terapia. Se describió una tercera etapa, llamada estabilización, en la que el objetivo principal es prevenir la disfunción de órganos, incluso después de haber conseguido la estabilidad hemodinámica. Por último,

Introducción

la fase de desescalación, consiste en el destete de los fármacos vasoactivos y en promover un balance hídrico negativo [Vincent JL y cols, 2013].

Consecuencia de todo lo anterior, en 2014, la 12th conferencia de consenso de la ADQI (*Acute Dialysis Quality Initiative*), se centró en intentar aclarar una serie de consideraciones al respecto. Para ello, establece la presencia de ciertas variables a tener en cuenta en el proceso de reanimación. Por un lado, describieron 3 variables tiempo dependientes y por otro, 7 variables volumen dependiente. Las variables tiempo dependientes son, la resucitación, definida como la administración de fluidos para el manejo inmediato de aquellas condiciones que ponen en peligro la vida de un paciente y se asocian a una perfusión tisular dañada; la valoración, descrita como el ajuste del tipo y cantidad de fluido, en base al contexto de la situación para mejorar la perfusión tisular y por último, define la variable desescalación, como la administración mínima de fluidos para mantener un balance hídrico adecuado. Mientras que las variables volumen dependientes son, bolos de fluido, entendido como una rápida infusión para corregir la situación de shock (500 ml en máximo 15 minutos); exposición a fluidos, que consisten en la administración de 100-200 ml de fluido en 5-10 minutos para mejorar la perfusión tisular; infusión de fluidos, definida como una administración continua para mantener la homeostasis, reemplazar las pérdidas o evitar el daño orgánico; mantenimiento, que sería el momento en el que se administra la fluidoterapia para mantener las necesidades mínimas de aquellos pacientes que no pueden hacerlo vía oral; balance hídrico diario y balance hídrico acumulativo, descrito como la suma diaria de entradas y salidas y la suma total de la acumulación de fluidos durante un período de tiempo, respectivamente; y por último, definen la sobreexposición a fluidos como el balance hídrico acumulativo superior al peso corporal de referencia [Hoste EA y cols, 2014].

En definitiva, la evidencia actual sugiere que la elección del fluido debería guiarse

por una serie de factores contextuales específicos del paciente y los objetivos de la fluidoterapia variarán dependiendo de la fase de la enfermedad en la que se encuentre el paciente, para conseguir y mantener un volumen circulante efectivo adecuado durante las fases de resucitación y optimización, minimizar las complicaciones durante la fase de estabilización y finalmente restaurar un balance hídrico normal en la fase de desescalación [Raghunathan K y cols, 2014].

1.4. Clasificación de los fluidos de reanimación

En el año 1861, Thomas Graham, químico británico, se basó en la capacidad de los fluidos para difundir a través de un pergamino para clasificarlos. Esta clasificación del siglo XIX se ha mantenido hasta nuestros días; sin embargo, los fluidos han evolucionado y se han modificado a lo largo del tiempo, a la vez que han sido mejor estudiados sus principales ventajas y efectos adversos [González-Castro A y cols, 2016].

Los fluidos ejercen sus efectos terapéuticos por la expansión a través del espacio intravascular, intersticial y el compartimento intracelular. Y existe suficiente evidencia de que su composición y el tamaño de las partículas de los componentes tienen efecto sobre el estado ácido-base, la función renal y la coagulación. Por lo tanto, el conocimiento de la composición de los diferentes tipos de fluidos y sus características fisicoquímicas, es importante para asegurar la correcta administración de los mismos, tanto en dosis, como en tiempo y duración [Varrier M y cols, 2015].

En este sentido, recientemente se ha publicado un estudio en un hospital de tercer nivel que evaluaba el conocimiento de la fluidoterapia por parte del personal médico en formación de las diferentes especialidades. De 203 encuestas enviadas, se cumplieron adecuadamente 139. De esta muestra, 7 encuestados (5 %) presentaban un nivel deficiente de conocimientos, 58 (42 %) un nivel regular, 56 (40,5 %) un nivel bueno y 18 (13 %) un excelente nivel. Así mismo, los residentes de las especialidades de

Introducción

medicina intensiva y anestesia-reanimación presentaban el mayor porcentaje de excelente nivel de conocimientos (63,1 %). Mientras que en el extremo contrario se encontraron, los médicos en formación pertenecientes a las áreas quirúrgicas [González-Castro A y cols, 2016]. Estos resultados parecen estar en concordancia con los publicados por Lobo y colaboradores en 2002, en los que los conocimientos respecto a fluidoterapia evaluados a los médicos especialistas de la Asociación de Cirujanos Británica e Irlandesa fueron insatisfactorios [Lobo DN y cols, 2002].

Por lo tanto, la correcta elección de los fluidos a emplear condicionará a estos profesionales, mejorará la calidad en la asistencia de sus enfermos y disminuirá las comorbilidades que vayan a desarrollar sus pacientes [González-Castro A y cols, 2016].

La clasificación actual de fluidos se contempla en las siguientes figuras (Figura 3 Comparación de fluidos cristaloides y plasma); (Figura 4 Comparación de fluidos coloides y plasma) [González-Castro A y cols, 2016].

mmol/l	Plasma	Cristaloides				
		No balanceados	Balanceados			
			No buffer	Buffer		
				Lactato	Acetato	
					Plasmalyte®	Isofundin®
		Suero salino al 0,9%	Solución de lactato sódico compuesta	Solución de lactato sódico compuesta (Hartman®)		
Na ⁺	135-145	154	147	131	140	145
Cl ⁻	94-111	154	155	111	98	127
K ⁺	4,5-5	-	4	5,4	5	4
Ca ⁺⁺	2,2-2,6	-	4	2	-	2,5
Mg ⁺⁺	0,8-1	-	-	-	3	1
Bicarbonato	23-27	-	-	-	-	-
Lactato	-	-	-	28	-	-
Acetato	-	-	-	-	27	24
Gluconato	-	-	-	-	23	-
Malato	-	-	-	-	-	5
Osmolaridad	291	308	309	280	294	309

Introducción

Figura 3. Tabla comparativa de diferentes soluciones cristaloides y el plasma. Tabla tomada de González-Castro A et al. Fluid resuscitation: Current perspective. Med Clin 2016;146(3):128-132.

Origen del coloide	Plasma		Coloides			
			Natural	Sintético		
			Albúmina	Gelatinas		HEA
			Albumex® 4%	Gelaspan® 4%	Haemaccel®	Voluven® 6%
				Gelatina succinilada	Cloruro de poligelina	Polialmidón
			Donante humano	Gelatina bovina	Gelatina bovina	Almidón de maíz
Na ⁺	135-145	148		151	145	154
Cl ⁻	94-111	128		103	145	154
K ⁺	4,5-5			4	5,1	-
Ca ⁺⁺	2,2-2,6			1	6,25	-
Mg ⁺⁺	0,8-1			1	-	-
Bicarbonato	23-27			-	-	-
Lactato	-			-	-	-
Acetato	-			24	-	-
Gluconato	-			-	-	-
Malato	-			-	-	-
Osmolaridad	291	250		284	301	308

Figura 4. Tabla comparativa de diferentes soluciones coloides y el plasma. Tabla tomada de González-Castro A. et al. Fluid resuscitation: Current perspective. Med Clin 2016;146(3):128-132.

1.4.1. Cristaloides

Se considera cristaloides aquel fluido que contiene agua, electrolitos y/o azúcares en diferentes proporciones, pudiendo comportarse como soluciones hipotónicas, isotónicas o hipertónicas respecto al plasma. Se pueden clasificar en soluciones equilibradas (balanceadas) o no equilibradas (no balanceadas) en virtud de su relación de electrolitos con respecto al plasma. Básicamente será su concentración de sodio la que les confiera la capacidad de expandir la volemia [González-Castro A y cols, 2016].

De entre los cristaloides, las soluciones cristaloides isotónicas respecto al plasma, se van a distribuir por el espacio extracelular, presentan un alto índice de eliminación y

Introducción

se puede estimar que a los 60 minutos de la administración permanece sólo el 20 % del volumen infundido en el espacio intravascular [Woodcock TE y cols, 2012]. El SSN es el que permanece mayor tiempo en el espacio intravascular debido a que es el que más contenido en sodio posee. Al cabo de una hora persiste una cuarta parte del volumen infundido en el espacio intravascular. Por el contrario, las soluciones hipotónicas, como el suero glucosado, posee una osmolaridad similar al plasma, pero todo su poder osmótico es producido por la glucosa, la cual se metaboliza rápidamente. Así en un periodo de 1 hora, se distribuyen a través del agua corporal total y solo el 8 % del volumen infundido permanece en el espacio intravascular [Casanueva J y cols, 2010].

Los cristaloides no balanceados principalmente son [Casanueva J y cols, 2010; Varrier M y cols, 2015]

-SOLUCIONES DE DEXTROSA. Estas soluciones sólo contienen glucosa disuelta en agua y toda la osmolaridad es producida por ésta. No poseen iones por lo que carecen de poder expansor de la volemia. Indicadas en general en estados de deshidratación. La dextrosa al 5 % contiene 50 gramos de glucosa por litro de agua y una osmolaridad de 253 mOsm/L. Es ligeramente hipotónica e hipoosmolar con respecto al plasma. Presenta un aporte calórico de 200 Kcal por cada litro de solución. Mientras que la dextrosa al 10 % y 20 % contienen respectivamente 100 y 200 gramos de glucosa por litro, siendo la osmolaridad de 506 y 1500 mOsm/L. Son por tanto soluciones hiperosmolares pero hipotónicas ya que carecen de iones.

-SOLUCIONES DE CLORURO DE SODIO. La principal es el SSN. Contiene 154 mEq/L de Na^+ y Cl^- , con una osmolaridad de 308 mOsm/L y un pH ácido (5,5). Estaría indicado en situaciones de hipovolemia, alcalosis metabólica y vómitos incoercibles. [Varrier M y cols, 2015]. Por otra parte está el suero salino hipotónico al 0,45 % que contiene 75 mEq/L de sodio y cloro y una osmolaridad de 145 mOsm/L. Como tal

estaría indicado en el tratamiento de alteraciones hidroelectrolíticas (hipernatremia) y otros estados de deshidratación hipertónica. Estas soluciones hipotónicas, tanto el suero salino al 0,45 % como la dextrosa al 5 %, han sido relacionadas con el desarrollo de hiponatremia adquirida en el hospital y la encefalopatía hiponatrémica secundaria [Moritz ML y cols, 2015]. En el extremo contrario, se sitúan las soluciones hipertónicas, al 3 % y 7,5 %. Contienen respectivamente 513 y 1283 mEq/L de sodio y cloro y una osmolaridad de 1026 y 2567 mOsm/L.

Motivo de los efectos adversos indeseados derivados de la acidosis metabólica hiperclorémica y su relación con el desarrollo de insuficiencia renal producida tras la administración de SSN [Yunos NM y cols, 2012] durante el proceso de reanimación de un paciente grave, se han desarrollado otro tipo de cristaloides, denominados balanceados o equilibrados que presentan una composición más similar al plasma, modificando principalmente la concentración de sodio y cloro, sustituyendo éste último o bien por lactato o por acetato [Garnacho-Montero J y cols, 2010].

Estas nuevas soluciones presentan un patrón polielectrolítico parejo al plasma en lo que se refiere a sodio, potasio, calcio, magnesio y cloro, con sus mismas contribuciones relativas a la osmolaridad alcanzando el equilibrio ácido-base fisiológico mediante la presencia de bicarbonato o iones metabolizantes [Zander R y cols, 2009]. La presencia en la composición de estos fluidos de los iones metabolizables o también conocidas como sistemas buffer (lactato, acetato, malato o gluconato) hace que tengan la posibilidad de convertir dicho tampón en bicarbonato, confiriéndoles la característica de poder modular mejor las alteraciones del pH en el medio interno, corrigiendo la posible acidosis por hipoxia tisular al conseguir la perfusión de los órganos con fluido administrado, acelerando el proceso de corrección del pH [González-Castro A y cols, 2016].

Introducción

Los aniones descritos previamente: acetato (ácido acético), lactato (ácido láctico), gluconato (ácido glucónico), malato (ácido málico) o citrato (ácido cítrico) actúan como bases metabolizables, consumiendo hidrogeniones y oxígeno al metabolizarse en el hígado (sobre todo lactato), o en el músculo (sobre todo acetato o malato) para reemplazar el bicarbonato. Por cada mol de lactato, acetato y malato oxidado se produce un mol de bicarbonato [Zander R y cols, 2009].

El lactato ha sido durante décadas el anión metabolizable más utilizado. El lactato es el producto metabólico final de la glucólisis anaeróbica que resulta de la disociación de un ácido débil (ácido láctico) a un ácido fuerte (lactato) y un ión hidrógeno. En la vía metabólica de la glucosa para la producción energética se producen 2 moléculas de piruvato. En condiciones aeróbicas el piruvato es convertido por la enzima piruvato deshidrogenasa a acetil coenzima A que ingresa al ciclo de Krebs, allí es oxidado a CO_2 y H_2O produciendo 18 moléculas de ATP por cada molécula de piruvato. Pero cuando la demanda de energía en los tejidos sobrepasa la disponibilidad de oxígeno en sangre, o la producción de piruvato sobrepasa la capacidad de la piruvato deshidrogenasa, la enzima lactato deshidrogenasa reduce el piruvato a lactato [Bermúdez-Rengifo WA y cols, 2016], siendo usado posteriormente como combustible metabólico a través del ciclo de Cori o del ácido láctico. En condiciones normales, se produce a nivel del músculo, miocardio, cerebro, mucosa intestinal y eritrocitos a un ritmo de 1 mmol/Kg/h [Buchalter SE y cols, 1989], eliminándose más de la mitad de lo que se produce a través del hígado, mediante la neoglucogénesis (20 %) o mediante oxidación (80 %). Mientras que cuando el lactato es administrado exógenamente, la principal vía de metabolización es la neoglucogénesis (hasta un 70 %). La situación cambia sustancialmente en pacientes en estado de shock donde la producción de lactato y el consumo de glucosa es mayor [Revelly JP y cols, 2005]. Hay que destacar que existen dos formas isoméricas del lactato,

Introducción

L-lactato y D-Lactato. Las soluciones empleadas en la mayoría de los hospitales contienen una mezcla racémica de ambas. L-lactato se considera la forma más natural hallada en los mamíferos [Alvarado R y cols, 2009]. Varios autores [Koustova E y cols, 2002; Chan L y cols, 1994] se centraron en estudiar los efectos de estas formas racémicas por separado, y objetivaron que la administración de D-Lactato en modelos animales era responsable de la producción de radicales libres de oxígeno y de la activación de genes que estimulan la apoptosis celular, así como la presencia de efectos de neurocardiotoxicidad. Recientemente se ha cuestionado el uso de los cristaloides balanceados con lactato al exponer sus potenciales efectos adversos [Gille J y cols, 2014] tales como la presencia de un metabolismo hepático casi exclusivo, demandas aeróbicas incrementadas, alcalosis de rebote, niveles de lactato no fiables en el contexto de hipoxia tisular, activación de los neutrófilos por radicales libres de oxígeno e incremento de la expresión de genes de apoptosis.

Por otro lado, el acetato es el otro anión metabolizable más empleado en la actualidad. El acetato es la base conjugada del ácido acético. La concentración plasmática del mismo es muy baja (0,06-0,2 mmol/L) [Zander R y cols, 2009], y cuando es administrado vía exógena, rápidamente es metabolizado en el interior de las células a acetil-coenzima A, mientras que bajo condiciones aeróbicas, éste entra en el ciclo del ácido cítrico, para generar como producto final dióxido de carbono y agua o bien constituir de sustrato para la neoglucogénesis, con el objetivo final de generar bicarbonato. La generación del bicarbonato a partir del acetato ocurre en 15 minutos, mientras que a partir del lactato supone 1 hora [Pfortmueller CA y cols, 2016]. Las ventajas del acetato frente otros aniones metabolizables descritas son: no interfiere en la neoglucogénesis y apenas produce un ligero aumento en la concentración de glucosa y

Introducción

tanto el efecto alcalinizante como su metabolismo son más rápido que el lactato [Zander R y cols, 2009].

Los problemas derivados de la administración del acetato se plantearon a partir de su uso como sustrato en el líquido de reposición en pacientes que estaban en hemodiálisis, usándose por primera vez en 1964. En este contexto se describió el síndrome de intolerancia al acetato, debido sobre todo a efectos cardiovasculares, vasodilatador y depresor del miocardio, observándose con la administración rápida de altas dosis (en rango de 50-100 mmol de acetato por hora), lo cual parece improbable administrar con la infusión de lactato en la reanimación de pacientes, que se administran por litro 24 mmol/L de acetato [Zander R y cols, 2009]. Además en una revisión realizada por Pfortmueller y colaboradores [Pfortmueller CA y cols, 2016] concluye que el acetato presenta una influencia favorable sobre la microcirculación renal, hepática y esplácnica, además de no objetivar el desarrollo de alcalosis metabólica tras la infusión exógena del acetato y ser ciertamente constante a nivel del equilibrio ácido base y electrolítico [Pfortmueller CA y cols, 2016]. Por último, la presencia de calcio en cualquiera de los dos tipos de soluciones, podría contraindicar su uso en pacientes que reciben hemoderivados, ya que el citrato que contienen estos junto con el calcio, generaría la formación de microtrombos [Myburgh JA y cols, 2013].

Los cristaloides balanceados principalmente son [Casanueva J y cols, 2010; Varrier M y cols, 2015]

-SOLUCIONES BALANCEADAS CON LACTATO. Presentan menor osmolaridad, siendo hipoosmolares con respecto al plasma. Además, contienen menos cloro (109 mEq/L) y menos sodio (130 mEq/L) siendo hipotónicos con respecto al plasma. Contiene 28 mEq/L de lactato que le confiere electronegatividad a la solución y cierto efecto tamponador frente a la acidosis.

-SOLUCIONES BALANCEADAS CON ACETATO. Se considera el más parecido al plasma humano con 140 mEq/L de sodio, 5 mEq/L de potasio y 98 mEq/L de cloro. A esto se le añade el buffer de acetato en torno a 28 mEq/L. La osmolalidad medida de las soluciones equilibradas (265 mOsm/Kg) es ligeramente inferior a la del plasma y por tanto es ligeramente hipoosmolar. La distribución a los compartimentos es similar a la de otros cristaloides.

Durante años los cristaloides se han considerado el fluido de elección para la reanimación de pacientes en situación de shock y dentro de éstos, el SSN ha sido tradicionalmente la primera opción, siendo además utilizado como comparador en diversos ensayos clínicos que han evaluado los efectos del uso de diferentes fluidos en la reanimación de pacientes críticos [Garnacho-Montero J y cols, 2014]. Sin embargo, es conocido que la administración de grandes cantidades de volumen de SSN puede causar acidosis hiperclorémica, balance positivo hídrico, edema intersticial, siendo estos problemas menos pronunciados con el uso de cristaloides balanceados [Chowdhury AH y cols, 2012]. El debate actual radica en que tipo de cristaloides (balanceado frente no balanceado) y dentro del cristaloides balanceado (lactato frente acetato) emplear de forma más segura en la reanimación de los pacientes graves.

Atendiendo a la reanimación con fluidos del paciente séptico, las guías actuales de la reanimación del mismo, recomiendan el uso de cristaloides (30 ml/kg/h) dentro de las primeras 6 horas del proceso, no aconsejando el uso de HES y presentando la albúmina como alternativa posible para la expansión del volumen [Dellinger RP y cols, 2013]. Durante este proceso, los proveedores de cuidados sanitarios administran en el mismo acto, diferentes tipos de fluidos y no existen ensayos clínicos de considerable envergadura que evalúe los efectos derivados. Para ello se llevó a cabo uno de los primeros grandes estudios que analizan tales consecuencias. Raghunathan K y colaboradores, realizó un

Introducción

análisis de la fluidoterapia de los dos primeros días de ingreso, de una cohorte retrospectiva, que incluía 60734 pacientes adultos con diagnóstico de sepsis al ingreso en 360 UCI de EEUU. Sobre esta muestra, se establecieron 4 grupos. Aquellos que solo recibieron SSN (73 %), los que recibieron SSN más coloide (18 %), y en menor porcentaje pacientes que recibieron SSN y otro cristaloide balanceado (6 %) o los 3 tipos de fluidos, SSN, balanceado y coloide, que fue el grupo minoritario. Del análisis de los resultados se puede concluir que existe una asociación entre la elección de los diferentes tipos de fluidos durante el proceso inicial de reanimación del paciente séptico y la morbimortalidad [Raghunathan K y cols, 2015]. El metaanálisis de Rochwerg y colaboradores, para examinar los efectos de los fluidos de resucitación en el paciente séptico en términos de mortalidad, sugiere que las soluciones balanceadas son preferibles a las soluciones no balanceadas, presentando una OR 0,78 (IC 0,58-1,05) para el uso de cristaloideos balanceados sobre el SSN [Rochwerg B y cols, 2014].

El estudio liderado por Shaw [Shaw AD y cols, 2015] mediante el análisis de 2 cohortes (una a la que se administró SSN y la otra a la que se administró un suero balanceado libre de calcio) evaluó el impacto de la composición de los fluidos sobre la mortalidad de los pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), además de evaluar otros resultados como la estancia hospitalaria, la readmisión hospitalaria y la presencia de complicaciones cardíacas, infecciosas, renales o coagulopáticas. En comparación con la cohorte de la solución balanceada libre de calcio, la cohorte a la que se administró SSN experimentó mayor mortalidad hospitalaria, estancia hospitalaria, tasa de readmisiones y complicaciones en general. Sin embargo, en el presente estudio no se objetivaron diferencias en cuanto al desarrollo de IRA, difiriendo de los resultados obtenidos por Yunos y colaboradores en 2012 y Krajewski y colaboradores en 2015 [Yunos NM y cols, 2012; Krajewski ML y cols, 2015].

Por otra parte, aunque no existen estudios lo suficientemente potentes que comparen las soluciones balanceadas entre sí, podemos citar algunos ejemplos publicados. Hofmann-Kiefer y colaboradores, desarrollaron un estudio piloto para comparar el impacto de la infusión intravenosa de una solución con lactato frente a otra compuesta por acetato en términos de estabilidad de equilibrio del estado ácido base. Y aunque en sus resultados parecía que ninguna de las 2 soluciones era inferior a la otra en cuanto a la consistencia de los parámetros del estado ácido-base, sí que se observaron cambios discretos en los valores del pH, bicarbonato, exceso de bases y SID con la administración de la solución de lactato, aunque su relevancia clínica todavía está por determinar [Hofmann-Kiefer KF y cols, 2012]. La comparación de estas dos soluciones balanceadas en la reanimación de pacientes quemados, advirtió en términos de valores de SOFA score (*sequential organ failure assesment*) la disminución progresiva de fallo orgánico con la administración de la solución balanceada con acetato desde el día del ingreso y alcanzando la mayor significación estadística, el quinto día del ingreso, a expensas sobre todo de parámetros cardiovasculares. Por otra parte, aunque el valor del pH, permaneció dentro de la normalidad para ambos grupos, los niveles de lactato fueron significativamente superiores al quinto día en el grupo de la solución balanceada con lactato. Estos hallazgos junto a la normalización al segundo día de la resucitación de los valores de exceso de bases en ambos grupos y por lo tanto unos resultados de reanimación adecuada, puede llevar a pensar, que la permanencia de la hiperlactacidemia es consecuencia de la administración de la solución balanceada con lactato, sin poder excluir con total seguridad el efecto de la hipoxia tisular [Guille J y cols, 2014].

Estos hallazgos, apoyan la teoría de que la solución balanceada con acetato podría ser más segura que la solución balanceada con lactato. Cuando se comparan los 3 cristaloideos por excelencia, el SSN y las soluciones balanceadas con lactato o acetato, en

una población especial como es el paciente trasplante renal, los resultados continúan arrojando mejores resultados hacia la solución con acetato como más segura en términos de estabilidad metabólica. Es el trabajo de Hadimioglu y colaboradores [Hadimioglu N y cols, 2008] quién al desarrollar un estudio doble ciego, los pacientes fueron aleatorizados a tres grupos ($n = 30$ cada uno) para recibir SSN o bien solución balanceada con lactato o con acetato y todos recibieron la misma dosis en 20-30 mL/kg/h, analizándose durante la cirugía y posteriormente en el posoperatorio del trasplante renal, gasometría arterial, volumen de orina, creatinina sérica y BUN. Hubo una disminución estadísticamente significativa en el pH ($7,44 \pm 0,50$) en el exceso de base ($0,4 \pm 3,1$) y un aumento significativo de cloro en suero (104 ± 2) en pacientes que recibieron SSN durante la cirugía. Los niveles de lactato también aumentaron significativamente en los pacientes que reciben lactato ($0,48 \pm 0,29$). Sin embargo, no hubo cambios significativos en el estado ácido-base o niveles de lactato en el grupo de pacientes que recibieron acetato [Hadimioglu N y cols, 2008]. Similares hallazgos, en cuanto a estabilidad metabólica cuando se administra solución balanceada frente al SSN se encuentran en el periodo perioperatorio de pacientes sometidos a cirugía mayor [Burdett E y cols, 2012] o en pacientes con traumatismo [Young JB y cols, 2014].

1.4.2. Coloides

Se considera coloide aquella solución que presenta poder osmótico por contener moléculas lo suficientemente grandes como para no atravesar la membrana celular.

Los coloides se pueden dividir en sintéticos (gelatinas, almidones y dextranos) y naturales (albúmina) [González-Castro A y cols, 2016].

-COLOIDE NATURAL: ALBÚMINA. La albúmina es una proteína de síntesis hepática, altamente soluble y con una fuerte carga negativa. Es la proteína de mayor concentración plasmática (aproximadamente el 60 %) produciéndose al día entre 10-12 gramos, siendo

Introducción

la responsable del 80 % de la presión oncótica [Aguirre P y cols, 2014]. Su síntesis se regula por la presión coloidosmotica y la osmolaridad del espacio extravascular mientras que su catabolismo se produce a nivel del endotelio vascular, presentando una semivida de eliminación de 17-19 días, viéndose este equilibrio de síntesis y degradación alterado en el paciente crítico [Caironi P y cols, 2009]. Están estudiados los diferentes efectos fisiológicos relevantes de la albúmina en el paciente crítico como son la regulación de la presión coloidosmotica, transporte plasmático de fármacos, capacidad antioxidante y modulación del óxido nítrico [Vincent JL y cols, 2009]. En España se dispone de dos tipos de soluciones de albúmina a diferente concentración, ambas hipoosmolares con respecto al plasma. [Garnacho-Montero J y cols, 2015]. La albúmina a 4 %, presenta una osmolaridad de 260 mOsm/L con 160 mEq/L de sodio y 128 mEq/L de cloro siendo isooncótica con respecto al plasma, mientras que la albúmina al 20 % presenta una osmolaridad todavía inferior que la anterior, siendo hiperoncótica con respecto al plasma. Básicamente esta última formulación presenta menos cantidad de cloro, lo que en la actualidad adquiere importancia para evitar la acidosis hiperclorémica y sus complicaciones asociadas.

-COLOIDES ARTIFICIAL

-HIDROXIETILALMIDON (HES): Se trata de moléculas derivadas del maíz o patata, sobre las que se realiza la sustitución de grupos hidroxilo por grupos hidroxietileter en las moléculas de glucosa de la amilopectina para obtener el denominado HES. Sus principales características fisicoquímicas que determinan su comportamiento en nuestro organismo radican en su concentración (lo que define su poder oncótico), su peso molecular (lo que define la vida media y la resistencia a la metabolización) y el grado de sustitución (se mide por el índice de sustitución molar, de manera que se determina por el número de unidades de glucosa hidroxietiladas dividido por las unidades de glucosa

presente, de 0,4 a 0,7) [Garnacho-Montero J y cols, 2015]. De manera que a mayor peso molecular, mayor número de unidades hidroxietiladas, mayor es el índice de sustitución y la vida media de la molécula en el plasma y por tanto el riesgo de eventos adversos. [Myburgh JA, 2013]. Por ello, cronológicamente y en razón de su perfil de seguridad, los HES disponen de varias generaciones. Las primeras generaciones de HES presentaban tanto peso molecular como índice de sustitución elevados (140000 Da y 0,7 respectivamente). Con posterioridad aparece la segunda generación, caracterizada por haber disminuido su peso molecular e índice de sustitución hasta 20000 Da y 0,5-0,6 respectivamente. Sin embargo, en ambos casos, estas formulaciones, presentaban vida media larga y su acumulación en los tejidos dadas sus características fisicoquímicas eran responsables de la elevada tasa de efectos adversos (especialmente fracaso renal) [Davidson IJ y cols, 2006]. En el proceso evolutivo de los HES, aparecen las nuevas generaciones de los mismos. Se ha reducido tanto el peso molecular como el índice de sustitución hasta 13000 y 0,4 respectivamente, haciendo que teóricamente la vida media de la molécula y sus efectos adversos se redujesen, manteniendo la misma capacidad de expansión volumétrica en el organismo. Sin embargo, veremos más adelante que esto no ha sido suficiente para evitar el desenlace final de este tipo de fluido que ha sido su no recomendación de utilización en el proceso de reanimación del paciente grave séptico, avalado por múltiples ensayos, dada su relación con el desarrollo de insuficiencia renal aguda y aumento de mortalidad.

-GELATINAS. Las gelatinas son una solución polipeptídica compuesta de aminoácidos obtenidos de tejido bovino. La transformación del colágeno insoluble a gelatina soluble constituye su elaboración industrial, pudiendo generar diferentes tipos de formulaciones. Están las gelatina poligeninas, las oxipoligelinas y la gelatina succinilada. Esta última no tiene calcio en su composición, por lo que es compatible con productos

sanguíneos. Tiene un peso molecular medio de 30000 Da y un efecto expansor menor y de menor duración que otros coloides (2-3 horas y 70-80 % respectivamente) [Basora M y cols, 2016]. Los principales efectos adversos vienen determinados por las reacciones alérgicas derivadas de su uso aunque las alteraciones en la función renal y en la coagulación deben de considerarse [Watkins J y cols, 1994]

-DEXTRANOS. Son moléculas de polisacáridos ramificados producidas por la bacteria *Leuconostoc mesenteroides*. Los dextranos disponibles son dextano 40 (peso molecular 40 Da) y dextrano 70 (peso molecular 70000 Da). Estas soluciones tienen un efecto sobre el volumen plasmático similar al de los almidones, con una duración de 6-12 horas [Edwards MR y cols, 2010]. Sin embargo su uso ha caído en el olvido dado su alta incidencia de efectos secundarios, tales como reacciones alérgicas, insuficiencia renal o diátesis hemorrágica [Garnacho-Montero J y cols, 2015].

En relación a la fluidoterapia, una serie de cuestiones relacionadas con la seguridad y la eficacia del tipo de fluidos y dosis administradas permanecen en debate. La prescripción del fluido es altamente dependiente del lugar donde se provean los cuidados médicos (país, región, hospital y unidad clínica) así como de la especialidad médica (quirúrgica, médica, anestésica o urgencias). Y no sólo hay que diferenciar en su prescripción sino en el tipo y dosis de fluido administrado [McDermid RC y cols, 2014].

Finfer S y colaboradores, lideraron en 2010 un estudio internacional incluyendo 391 UCIs de 25 países con el objeto de describir el tipo de fluido administrado durante el proceso de reanimación de los pacientes, comparando cristaloides, coloides y productos hemoderivados. Sorprendentemente los coloides eran administrados de forma más frecuente (23,4 %) comparado con los cristaloides (14,8 %). Además dentro del tipo de coloide empleado, resultó ser el HES el más usado (44 %) frente a la albúmina (30 %), gelatinas (25 %) y dextranos (3 %) [Finfer S y cols, 2010]. Estos resultados parecen estar

confrontados con las conclusiones descritas por Schortgen y colaboradores en 2001, quien concluyó, tras efectuar un estudio prospectivo en 3 UCIs en Francia, incluyendo 129 pacientes, que el uso de HES constituía un factor de riesgo independiente para el desarrollo de IRA en pacientes con sepsis severa o shock séptico [Schortgen F y cols, 2001]. Este mismo autor, publica datos en un estudio realizado en 2004 [Schortgen F y cols, 2004] que coinciden con los de Finfer, en los que los coloides resultaron ser el tipo de fluido más administrado en el proceso de la reanimación de pacientes críticos.

La controversia sobre cristaloideos o coloides en la reanimación así como sus riesgos y beneficios ha sido debate desde 1960 y el desacuerdo fundamental presenta sus orígenes en la seguridad y efectividad para restaurar el volumen plasmático adecuado que mantenga una perfusión corporal adecuada [Ross AD y cols, 1984]. Pero no fue hasta 1998 en el que dicho debate llegó a estar en pleno auge con la publicación de una revisión sistemática que sugería que el uso de la albúmina humana como coloide se asociaba con una muerte adicional por cada 17 pacientes tratados [Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers, 1998]. Estos resultados provocaron en la corporación médica un interés creciente por la controversia coloides frente a cristaloideos, lo que generó el desarrollo de múltiples estudios para intentar dar una respuesta racional fisiológica para la preferencia de uno u otro [McDermid RC y cols, 2014].

En el año 2004, surge uno de los primeros ensayos a gran escala en Australia. Estudio multicéntrico, randomizado y doble ciego que incluyó 7000 pacientes críticamente enfermos, fueron randomizados a la administración de albúmina 4 % o SSN durante el proceso de la reanimación. Así la administración de albúmina 4 % resultó ser equivalente al SSN en términos de mortalidad a los 28 días, sin encontrarse además diferencias significativas en los resultados secundarios analizados, tales como la necesidad de ventilación mecánica o de TRR, tiempo de ingreso en UCI o el tiempo hasta

Introducción

el fallecimiento [Finfer S y cols, 2004] . Sin embargo 3 años más tarde, los mismos investigadores publicaron que había que tener precaución con el uso de albúmina 4 % en pacientes con traumatismo craneoencefálico por el riesgo de edema cerebral [Myburgh J y cols, 2007]. La evolución respecto a la albúmina continuó suscitando interés y Delaney y colaboradores en 2011 realizaron un metaanálisis para valorar si la resucitación con soluciones que contuviesen albúmina frente a los que no, se asociaba a una menor mortalidad. Llegó a evaluar hasta 17 estudios que incluía 1977 pacientes. De estos, 8 artículos (383 pacientes) fueron tratados con albúmina 20 % mientras que el restante de estudios (1594 pacientes) usaron albúmina 4 %. El análisis de la odd ratio para la mortalidad objetivó un aumento de la misma con el uso de albúmina 20 % frente al 4 % (1,08 frente 0,76) [Delaney AP y cols, 2011]. Los datos publicados por el metaanálisis previo se contradicen en cierta manera por los que se publicaron en el estudio SAFE (*Saline versus Albumin Fluid Evaluation Study Investigators*) y con los datos preliminares del estudio liderado por Charpentier J y colaboradores. Este último, es un estudio multicéntrico randomizado que compara la administración de albúmina al 20 % frente al SSN en pacientes con sepsis severa, no objetivando diferencias en los ratios de mortalidad de ambos grupos [Charpentier J y cols, 2011]. En 2014 se publicó un últimos estudios multicéntrico y randomizado, en Italia, estudio ALBIOS (*Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock*) [Caironi P y cols, 2014] para comparar la mortalidad a los 28 días en pacientes con sepsis severa reanimados con albúmina al 20 % o un cristalóide (no especifica cual) y en sus resultados, en términos de mortalidad tampoco objetiva diferencias significativas. Por lo tanto, ante los resultados descritos previamente y el conocimiento de los efectos fisiológicos de la albúmina (regulación de la presión coloidosmótica, vehículo de transporte para diferentes sustancias, propiedades antioxidantes), siendo conocedores también de sus limitaciones (alto coste económico,

riesgo de transmisión de microorganismos o efectos alérgico) [Vincent JL y cols, 2014], las últimas guías de la *Surviving Sepsis Campaign* recomiendan el uso de soluciones con albúmina humana cuando los cristaloides no son suficientes en el proceso de la reanimación del paciente séptico [Dellinger RP y cols, 2012].

Previo a la confirmación, de que la albúmina era el coloide más seguro [Groeneveld AB y cols, 2011], los coloides artificiales como el HES, eran los coloides más empleados en la estrategia terapéutica en relación a la expansión del volumen plasmático en pacientes con shock séptico [Finfer S y cols, 2010]. Con el transcurrir de los años, se revelaron los efectos beneficiosos que se iban descubriendo del HES, tales como la capacidad de reducir la respuesta inflamatoria, mitigar las alteraciones vasculares y las disfunciones endoteliales, así como preservar la barrera intestinal, además de restaurar la estabilidad hemodinámica con necesidad de menos volumen al compararlo con los cristaloides [McDermid RC y cols, 2014]. Uno de los más férreos defensores del uso de coloides y en concreto de las soluciones de HES fue el Dr. Boldt, médico alemán, que durante años se dedicó a publicar los resultados de sus investigaciones, abalando y alabando el uso de este tipo de soluciones en el paciente crítico. Con más de 300 artículos publicados a favor del uso de las soluciones de HES, en 2011 una denuncia por parte del director editorial de una revista prestigiosa, ante la falta de aprobación de Comité Ético para sus investigaciones, falta de aleatorización y de firma de consentimiento informado por parte de los pacientes, hizo que se abriese un comité de investigación. Como resultado, el Dr. Boldt tuvo que retractarse, siendo retirados 88 artículos, todos ellos en el ámbito de la medicina intensiva y anestesiología, viéndose inmerso en un estrepitoso caso de fraude científico. [Fernández E y cols, 2011]. Esto generó en los años sucesivos, múltiples revisiones sistemáticas y metanálisis evaluando los efectos de este tipo de coloide sobre la función renal y la mortalidad comparados con otros coloides y/o

Introducción

crystaloides. Uno de los efectos más evaluados ha sido la acumulación del HES en los tejidos y sus consecuencias. En cuanto al primer aspecto, está demostrado tanto por estudios en humanos como en animales que tras la administración de este fluido, lo veremos depositarse en nódulos linfáticos, bazo, pulmones, páncreas, intestino, músculo, placenta y entre los órganos en los que la medida de su acumulación adquiere mayores dimensiones son los riñones. Se ha demostrado que el almacenamiento es acumulativo y dosis dependiente. Además de que el depósito puede llegar a ser extremadamente duradero, persistiendo hasta 8 años en la piel y 10 años en el riñón [Wiedermann CJ y cols, 2014]. En relación al segundo aspecto, las consecuencias de la administración de estas soluciones, se han evaluado en términos de mortalidad y morbilidad, sobre todo respecto al desarrollo de insuficiencia renal aguda (debido a su elevado depósito en los riñones) y la necesidad de uso de terapias de reemplazo renal. Aunque hay estudios a pequeña escala en los que ya se objetivaba que el uso de HES aumentaba la tasa de eventos adversos renales en comparación con otros tipos de fluidos [Schortgen F y cols, 2008], no fue hasta la publicación del estudio VISEP (*Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis*) en el que saltaron definitivamente las alarmas. Consistió en un estudio multicéntrico alemán en el 2008, en el que comparó HES 10 % (200/0,5) con ringer lactato en la reanimación de pacientes con sepsis grave y shock séptico. Este estudio tuvo que detenerse tempranamente antes los resultados que iban obteniéndose. Se objetivó un aumento de la tasa de IRA en el grupo del HES en comparación con el grupo de ringer lactato (34,9 frente 22,8; $p=0,001$) así como una tendencia al aumento de mortalidad en el primer grupo (41 % frente 33,8 %; $p=0,09$) [Brunkhorst FM y cols, 2008].

Estos datos van en consonancia con estudios posteriores, tales como los publicados el 2012, tanto el CRYSTMAS (*Assessment of hemodynamic efficacy and*

Introducción

safety of 6 % hydroxyethylstarch 130/0,4 versus 0,9 % NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis), como el CHEST (*Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care*) o 6S (*Hydroxyethyl starch 130/0,42 versus Ringer's acetate in severe sepsis*). Una de las diferencias de éstos 3 con el estudio VISEP, es que el HES empleado tenía menor peso molecular e índice de sustitución molar. Aunque el estudio CRYSTMAS fue diseñado para comparar tanto la eficacia como la seguridad del HES 6 % (130/0,4) frente al SSN en la estabilización hemodinámica de pacientes con sepsis severa, objetivó que el coloide era más eficaz para conseguir los objetivos hemodinámicos, con menos volumen y en menos tiempo, sin objetivar diferencias en la presencia de eventos adversos comparando ambos grupos. Sin embargo existía más tendencia a presentar más IRA en el grupo de HES frente al grupo del SSN (24,5 % frente 20 %; $p=0,454$) [Guidet B y cols, 2012]. Los datos del estudio CHEST y 6S fueron más consistentes. En ambos casos se comprobó el aumento de la incidencia de IRA y necesidad de TRR asociado al empleo HES para la reanimación, sin embargo el CHEST no determinó la presencia de diferencias en relación a la mortalidad entre ambos grupos mientras que el 6S, objetivó un aumento significativo de la mortalidad en el grupo de HES [Myburgh JA y cols, 2012; Perner A y cols, 2012]. Si bien es cierto que existen diferencias en ambos estudios. El estudio CHEST incluyó 7000 pacientes críticos adultos y se aleatorizó para la administración de HES 6 % (130/0,4) frente a SSN mientras que el 6S incluyó 798 pacientes con sepsis grave y shock séptico, administrándoles HES 6 % (130/0,4) frente a ringer acetato. Y es a esta diferencia, en cuanto al cristaloiide empleado (balanceado o no) a quien se le podría atribuir que en el CHEST no se observasen diferencias de mortalidad en ambos grupos. La diferencia en cloro que presentan los cristaloides no balanceados (siendo alta en este caso) frente a la de los cristaloides balanceados (siendo baja) podría haber influido en el desarrollo de IRA en el grupo de

administración de SSN perteneciente al estudio CHEST y por tanto haber conseguido que el riesgo de desarrollo de IRA en el grupo HES del mismo estudio estuviese falsamente disminuido [Raghunathan K y cols, 2013].

Basándose en todos los datos previamente descritos, a finales del año 2013, las diferentes autoridades nacionales e internacionales, la Agencia Española de Medicamento y Productos Sanitarios, la *European Medicines Agency* y *United States Food and Drug Administration* alertaron y recomendaron no utilizar soluciones que contuviesen HES en pacientes graves con sepsis o shock séptico.

Estando prohibido o no recomendado el uso tanto de HES como de dextranos para el proceso de reanimación de un paciente, por términos de seguridad, la última alternativa de fluido tipo coloide serían las gelatinas. A lo largo de los años, se han diseñado una serie de ensayos clínicos, que comparan la administración de gelatinas frente a otro tipo de fluido. En 2012, surgen 2 metaanálisis relacionados con este tipo de gelatina y la seguridad de la misma al ser administrada. El primer metaanálisis liderado por Saw MM y colaboradores [Saw MM y cols, 2012] valora si las gelatinas se relacionan con un aumento de mortalidad, un mayor riesgo de sangrado o mayores tasas de IRA al ser comparada con cristaloides, almidones, albúmina o dextranos. Finalmente incluyeron 30 estudios que presentaban pacientes graves tanto quirúrgicos como no quirúrgicos con un total de 2709 (248 con sepsis). Entre sus resultados, al usar las gelatinas como expansor plasmático, no se encontraron diferencias en la mortalidad, en el riesgo de IRA o en la necesidad de transfusiones sanguíneas al compararlo con cristaloides, almidones, albúmina o dextranos. Sin embargo, se objetivó menor incidencia de IRA al comparar gelatinas con HES solo o más necesidad de transfusiones sanguíneas al comprar gelatinas con albúmina o con cristaloides. Este hecho hizo que se tuviese una especial consideración al respecto, atribuyéndolo a la capacidad de la solución de gelatina de reducir la fuerza de coagulo

sanguíneo al medirlo por tromboelastografía. Por lo que, aunque en términos de mortalidad o IRA, no hay diferencias al usar gelatina o cualquier otro tipo de fluido, se necesitan más estudios para estudiar con más seguridad el perfil de este tipo de soluciones en relación a sus efectos sanguíneos. Por otro lado se encuentra el metaanálisis liderado por Thomas-Rueddel y colaboradores [Thomas-Rueddel DO y cols, 2012]. En este caso, se incluyeron 40 estudios con 3275 pacientes, predominantemente quirúrgicos y mayoritariamente de cirugía cardíaca (60 con sepsis), comparando el uso de soluciones de gelatina con cristaloides o con albúmina en términos de mortalidad, de necesidad de transfusiones o de IRA. En este caso y en la misma línea que Saw, no se encontraron diferencias en la mortalidad, en la necesidad de transfusiones sanguíneas o en la tasa de IRA (aunque esto solo pudo ser evaluado en 3 estudios que incluía 212 pacientes). Aún con estos resultados, persiste la inseguridad del uso de las gelatinas y concluyen que se necesitan más estudios para determinar el perfil de seguridad de este tipo de solución.

En este sentido, hay que mencionar, el estudio CRISTAL (*Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock*), publicado un año después de los metaanálisis de Saw y Thomas-Rueddel. Éste, consiste en un ensayo clínico randomizado, multicéntrico, llevado a cabo en 57 UCIs de Francia, Bélgica, Norte de África y Canadá con el objetivo de valorar globalmente si el uso de coloides comparado con cristaloides como fluidos de resucitación en pacientes con shock hipovolémico influía en la mortalidad a los 28 y 90 días, necesidad de TRR o ventilación mecánica. Se incluyeron un total de 2857 pacientes a los que se les aleatorizó a la administración de un coloide (gelatina, dextrano, HES o albúmina 4 % o 20 %) frente a la administración de cristaloides (isotónico, hipertónico o ringer lactato). En líneas generales, no halló diferencias en cuanto a la mortalidad a los 28 días, ni en la presencia de eventos adversos como el desarrollo de IRA. [Anane D y

cols, 2013]. Uno de los últimos metaanálisis, ya descrito previamente, sugiere que la albúmina puede ser una alternativa eficaz como fluido de resucitación en el paciente séptico, siendo incluso superior al SSN [Rochwerger B y cols, 2014]

Estos resultados, hacen que el debate entre el uso de cristaloides o coloides en el proceso de reanimación del paciente grave permanezca abierto, en aras de continuar el trascurso de las investigaciones oportunas para poder emplear un fluido u otro con la suficiente evidencia científica.

1.5. El balance hídrico en el proceso de reanimación

En la primera parte del siglo XXI los pacientes con sepsis y shock séptico eran tratados con grandes cantidades de cristaloides, se habla aproximadamente de 17 litros en las primeras 72 horas de hospitalización. Este tratamiento fue considerado como estándar en las principales guías internacionales del momento. Sin embargo, por aquel entonces no se contemplaban los cambios fisiopatológicos de la patología a tratar ni los efectos deletéreos del tratamiento [Marik PE y cols, 2016].

Así durante las últimas décadas una de las cuestiones de investigación en el campo de la fluidoterapia ha sido cuanto volumen de fluido se debe administrar en el proceso de la reanimación del paciente grave. Se ha hablado de administración del volumen de manera liberal frente restrictiva, pero esto es realmente complicado ante la falta de acuerdo de la definición de ambos términos en el tema que nos acontece [Bartels K y cols, 2013].

En pacientes críticos, es esencial el volumen empleado de fluidos para conseguir una recuperación del gasto cardiaco, de la presión sanguínea y presión de perfusión renal en pacientes con shock, y para lograr un manejo adecuado con los niveles de volumen adecuados se requiere del conocimiento de la patología subyacente, evaluación del estado de volumen y selección oportuna del fluido de reanimación [Claire-Del Granado R y

cols, 2016]. Sin embargo, la sobrecarga hídrica produce un deterioro progresivo de la función del organismo, en general por edema cerebral, miocárdico, pulmonar, renal, hepático, intestinal y tisular [Claire-Del Granado R y cols, 2016]. Todos estos efectos son más pronunciados en órganos encapsulados tales como los riñones y el hígado, perdiendo la capacidad de adaptarse a un exceso de volumen adicional, lo que termina derivando en un aumento de la presión intersticial y compromiso del flujo sanguíneo al órgano. Como resultado final, se produce congestión hepática, colestasis y empeoramiento de la función hepática así como de la función renal [Marik PE y cols, 2014].

Si nos detenemos a analizar la relación entre la sobrecarga hídrica y el sistema gastrointestinal, se conoce que un exceso de balance hídrico genera edema periférico, lo que podría provocar edema esplácnico, resultando en un incremento de la presión intra abdominal aumentando así el riesgo de síndrome compartimental. Todos estos procesos conducen a una disminución del flujo sanguíneo mesentérico, íleo, obstrucción funcional, permeabilidad intestinal incrementada y fallo del presente sistema [Lobo DN y cols, 2004]. La importancia de este acontecimiento no solo radica en el hecho de deterioro de la función gastrointestinal cuando administramos fluidos en exceso, sino que además, se ha relacionado con un aumento de IRA [Dalfino L y cols, 2008]

Otro de los órganos en los que están bien reconocidos los efectos deletéreos de la sobrecarga hídrica, son los pulmones. Ya en la década de los 90, Schuller D y colaboradores [Schuller D y cols, 1991] evaluaron la importancia del balance hídrico y los cambios en el agua extrapulmonar sobre la supervivencia en pacientes ingresados en una UCI y los resultados a corto plazo en éstos con edema pulmonar. Ya se predecía que pacientes que habían recibido menos fluidos durante el proceso de reanimación (1L en 36 horas) presentaban mejor supervivencia (74 %) que el resto de pacientes (50 %) de

manera significativa, así como descenso del agua extrapulmonar, el número de días necesarios de ventilación mecánica y de ingreso hospitalario. Se concluyó que el balance hídrico positivo podía ser responsable de pobres resultados en pacientes con edema pulmonar. Años más tarde, se publica el estudio FACCT (*Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury*) [Wiedemann HP y cols, 2006], que concluyó que el manejo conservador de la fluidoterapia mejoraba los índices de oxigenación y *scores* de daño pulmonar, así como la necesidad de días de ventilación mecánica. En la misma línea, obtienen sus resultados Rosenberg y colaboradores, Boyd y colaboradores y Murphy y colaboradores [Rosenberg AL y cols, 2009; Murphy CV y cols, 2009; Boyd JH y cols, 2011] en sus estudios. Murphy y colaboradores [Murphy CV y cols; 2009] sobre una cohorte retrospectiva de 212 pacientes con shock séptico y ALI (*Acute Lung Injury*) objetivó que un manejo de la fluidoterapia de manera conservadora se obtienen mejores resultados. De hecho, los pacientes supervivientes presentaron un balance hídrico acumulado a los 7 días de 8062 ml frente a los 13694 ml administrados a los no supervivientes.

Por último, otro órgano en el que se ha demostrado ampliamente la relación entre la sobrecarga hídrica y el desarrollo de su insuficiencia es el riñón. Muchos autores han encontrado en sus estudios relación entre un balance hídrico positivo y malos resultados clínicos, tanto en el sentido de un incremento de la mortalidad, de tasas de IRA y necesidad de TRR así como peor recuperación de la función renal posteriormente. Payen y colaboradores [Payen D y cols, 2008] detectaron un aumento de la mortalidad a los 60 días en pacientes que desarrollaban IRA durante un ingreso en UCI, relacionado además con la presencia de un balance hídrico positivo en estos pacientes.

Bouchard y colaboradores [Bouchard J y cols; 2009] describieron que los pacientes que recibían un balance hídrico positivo (y en este caso, definió este concepto

como un incremento del peso superior al 10 %) tuvieron de manera significativa más fallo respiratorio y necesidad de ventilación mecánica; pero es que además tras el ajuste por severidad de la enfermedad, se observó que los pacientes que desarrollaban IRA y se les sometía a un manejo de fluidoterapia liberal sufrían un empeoramiento de la recuperación de la función renal y un incremento de la mortalidad tanto a los 30 como 60 días. Fülöp, Grams y Heung trabajaron en la misma línea, detectando así mismo, que la sobrecarga hídrica constituía un factor pronóstico de supervivencia en pacientes con IRA tratados con TRR, asociándose fuertemente a un aumento de mortalidad y predicción de empeoramiento de recuperación de la función renal [Fülöp T y cols, 2010; Grams ME y cols, 2011; y Heung M y cols, 2012].

La gran mayoría de los estudios descritos previamente surgen a partir de los resultados publicados en 2001 por Rivers y colaboradores [Rivers E y cols; 2001]. Éste desarrolló uno de los primeros grandes ensayos en este sentido para promover una fluidoterapia guiada por objetivos en el paciente séptico. Se incluyeron en el estudio aquellos paciente que cumplían criterios diagnósticos de SIRS/SS y que presentaban hipotensión arterial tras reposición de cristaloides de 20-30 ml/kg en un periodo de 30 minutos o lactato 4 mmol o más. Posteriormente se aleatorizaba a una rama de terapia estándar de administración de fluidos y a la otra de terapia guiada por objetivos (TPGO). Tras el tratamiento inicial y durante las primeras 72 horas en UCI, dichos pacientes tenían una mayor SvO₂ (70 % frente 65 %), valores de lactato más bajos (3,0 mmol/L frente 3,9 mmol/L), pH más alto (7,40 frente 7,36) y puntuaciones APACHE-II más bajas (13,0 frente 15,9) que los que recibieron tratamiento estandar. La mortalidad hospitalaria fue del 30,5 % en los pacientes con tratamiento guiado por objetivos y del 46,5 % con tratamiento estandar. Durante las primeras 6 horas, los pacientes asignados a la TGPO recibieron significativamente más fluidos que los de la terapia estandar (5 L frente 3,5 L

) sin embargo a las 72 horas de ingreso no se encontraron diferencias en cuanto al volumen administrado en los 2 grupos. También recibieron con más frecuencia transfusión de concentrados de hematíes y vasopresores. La mejora de la mortalidad que demostró este estudio fue tempranamente propulsado y se protocolizó la resucitación precoz con fluidos en la sepsis grave. Cinco años más tarde se desarrolló en Europa [Vincent JL y cols, 2006] un estudio de cohorte y multicentrico incluyendo las UCIs de 24 países y a los pacientes que ingresaban en las mismas durante un período de 15 días. Se reclutaron 3147 pacientes con una edad media de 64 años, y de estos ingresos el 37,4 % tenían sepsis (68 % de origen respiratorio). En relación a la fluidoterapia, cuando se comparan los grupos de enfermos que presentaban sepsis frente a los que no, la administración de volumen difería entre sí. En el paciente séptico el balance hídrico dentro de las primeras 72 horas era de $1,8 \text{ L} \pm 5 \text{ L}$ frente a los $0,5 \text{ L} \pm 3,5 \text{ L}$ que se administraban al paciente no séptico.

No conformes con estos hallazgos, la comunidad científica continuó intentado desarrollar estudios de la embergadura suficiente que corroborasen los resultados de Rivers y 10 años después se han sucedido 3 grandes ensayos clínicos de carácter multicentrico en el intento de confirmar el beneficio de la fluidoterapia guiada por objetivos. Así surgen el estudio PROCESS (*A randomized trial of protocol-based care for early septic shock*), ARISE (*Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock*) y PROMISE (*Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock*).

El PROCESS, estudio desarrollado en 2014 en EEUU, el ARISE, del mismo año en Nueva Zelanda y Australia y el PROMISE, realizado en 2015 en Inglaterra. En los 3 estudios, se comparó la fluidoterapia guiada por objetivos promovida por Rivers en 2001 en el paciente séptico en las primeras 6 horas de reanimación frente a los cuidados habituales administrados a estos pacientes, para analizar objetivos similares, entre ellos la mortalidad. En total se analizaron hasta 4201 pacientes y no se observaron diferencias

significativas en cuanto a la mortalidad, es decir, quedó en entredicho, lo que hemos venido desarrollando previamente y que fue promovido por Rivers y propulsado precozmente para el tratamiento en la reanimación del paciente séptico, que la fluidoterapia guiada por objetivos (con la que se administran más cantidad de fluidos) no ofrece diferencias en cuanto a la mortalidad frente al grupo al que se administraba los cuidados habituales (en la que se administra menos cantidad de fluidos). Concretamente en el estudio de PROCESS durante las primeras 6 horas, el volumen administrado difería significativamente entre los grupos (2,8 L en el grupo del protocolo de fluidoterapia guiada por objetivos frente a 2,3 L del otro grupo) mientras que en el ARISE y PROMISE se obtenían resultados en la misma línea (1,9 L del grupo de fluidoterapia guiada por objetivos frente 1,7 L del grupo de los cuidados habituales y 2,0 L frente a 1,7 L en cada grupo, respectivamente en cada estudio) [Yealy DM y cols, 2014; Peake SL y cols, 2014; Mouncey PR y cols, 2015].

Tras todos los hallazgos expuestos en los diferentes estudios de los últimos años podemos concluir que la corriente actual aboga por una fluidoterapia de carácter más restrictivo, como motor de mejores resultados clínicos en los pacientes críticos. La cuestión a dilucidar que continúa estando vigente, es cuanto volumen determina una fluidoterapia de carácter liberal o restrictivo.

1.6. La insuficiencia renal en el enfermo grave

El término de IRA ha sufrido su propio proceso evolutivo. La primera descripción del concepto, siendo denominado *ischuria renalis* fue a principios del siglo XIX por William Heberden [Eknoyan G, 2002]. Posteriormente, a principios del siglo XX la entidad fue conocida como enfermedad aguda de Bright, y durante la Primera Guerra Mundial como nefritis de guerra [Shaw J y cols, 1917]. Finalmente fue a Homer W. Smith

a quien se le atribuye definitivamente la introducción el término de IRA en 1951 [Oliver J y cols, 1951].

En la literatura médica se han llegado a describir hasta 35 descripciones del término insuficiencia renal aguda [Kellum JA y cols, 2002] y esta discrepancia es posiblemente la causa de la gran variabilidad que existe en las diferentes publicaciones para establecer tanto la incidencia como la mortalidad de la IRA en las UCIs, objetivándose rangos entre 6-50 % y 40-90 % respectivamente [Case J y cols, 2013].

Hasta la fecha, las definiciones de IRA se basaban en incrementos importantes de la creatinina sérica (como reflejo de la disminución de la tasa de filtración glomerular) o en descensos severos del gasto urinario. En este sentido, han tenido su relevancia, los diferentes estudios que han demostrado que pequeños cambios en la función renal constituía un importante factor pronóstico. Por ejemplo, Levi EM y colaboradores [Levi EM y cols, 1996] ya demostraron que un incremento de un 25 % de la creatinina sérica tras la exposición a un contraste se asociaba a un aumento de mortalidad. O bien, Chertow GM y colaboradores [Chertow GM y cols, 2005] demostraron que un incremento de la creatinina sérica mayor de 0,3 mg/dL se asociaba de manera independiente a un incremento en la mortalidad.

Recientemente, un grupo de expertos internacionales (formado por nefrólogos e intensivistas) han intentado desarrollar un amplio consenso en relación a las nuevas definiciones y lexicología para la IRA. Primero el conocido grupo de Iniciativa de Calidad en la Diálisis Aguda (*The Acute dialysis quality initiative*, ADQI) y posteriormente la Red de AKI (*The Acute Kidney Injury Network*, AKIN), propusieron el término de AKI (*acute kidney injury*) para redefinir un espectro entero de disfunción renal, incluyendo todas las formas del proceso, desde estadios tempranos hasta aquellos estadios finales con

necesidad de TRR, enfatizando en la detección temprana y prevención [Himmelfarb J y cols, 2007].

En base a todo lo anterior, la prevalencia de IRA es dependiente tanto de la definición empleada como de los métodos de comprobación utilizados. Y no sólo eso, sino que varía en función del escenario clínico, es decir, si es una IRA adquirida en la comunidad o en el hospital, IRA inducida por sepsis o IRA adquirida en cuidados intensivos [Himmelfarb J y cols, 2007]. La incidencia de IRA es mayor en pacientes hospitalizados y debería de aumentar a un 50 % en pacientes ingresados en UCI con shock séptico mientras que la mortalidad varía entre un 40-70 % [Herrera-Gutiérrez ME y cols, 2006].

Las principales causas de IRA en el enfermo grave son la isquemia, hipoxia y nefrotoxicidad. El riñón es especialmente sensible a la isquemia y toxinas que producen una vasoconstricción, daño endotelial y activación del proceso inflamatorio, lo que conduce a una disminución de la tasa de filtrado glomerular por hipoperfusión. Cuando el insulto se prolonga en el tiempo, el proceso se convierte en irreversible dando lugar a lo que se conoce como necrosis tubular aguda (daño letal de células tubulares principalmente regiones distales o tubulo proximal y asa ascendente de Henle) siendo una de las formas más graves de la daño renal. Todo este proceso sucede en una serie de etapas, bien descritas, que van desde la etapa prerenal (sucede la disminución del flujo sanguíneo renal manteniendo la integridad celular), etapa de iniciación y extensión (donde predomina el proceso inflamatorio desencadenates de los cambios morfológicos y funcionales renales), etapa de mantenimiento (se estabiliza la tasa de filtrado glomerular pero la oliguria y complicaciones urémicas pueden suceder) y por último la etapa de recuperación (reparación y regeneración del epitelio tubular) [Seller-Pérez G y cols, 2016].

Introducción

Las formas más habituales de cuantificar la función renal ha sido determinar la tasa de filtrado glomerular (como medida de cantidad de sangre filtrada a través del riñón por unidad de tiempo) existiendo una relación directa entre la masa renal y la tasa de filtrado glomerular cuando el riñón ha perdido la capacidad de compensar los cambios existentes [Bellomo R y cols, 2004]. Además, la concentración sérica de creatinina y de urea, así como la diuresis, son marcadores de disfunción renal (cambios en estas variables indican que el riñón no desarrolla adecuadamente su función fisiológica). Sin embargo, es conocido que tras un daño (isquemia, inflamación) el órgano sufre una lesión (manifestado por cambios en el fenotipo celular), que precede a la fase de disfunción. La detección del daño del órgano antes de que desarrolle disfunción permitirá corregir la fisiología alterada antes de que se produzca la progresión a fases caracterizadas por irreversibilidad, menor eficacia del tratamiento y peor pronóstico [Seijas M y cols, 2014]

Por dichos motivos, actualmente un interés creciente se ha generado en el desarrollo de biomarcadores sanguíneos y urinarios para detectar precozmente IRA [Hewitt SM y cols, 2004]. La disponibilidad de un biomarcador de daño renal agudo podría contribuir a la detección precoz del mismo, permitiendo así la prevención de la progresión hacia categorías más avanzadas de disfunción renal; la distinción entre los diferentes tipos de daño renal agudo (prerenal, renal, obstructivo); estratificar el riesgo; monitorizar la respuesta al tratamiento y predecir la respuesta al mismo. Con estos objetivos, se han estudiado en los últimos años diferentes moléculas detectables en la sangre o en la orina. [Seijas M y cols, 2014]. Entre ellos destacamos *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL), ya sea urinario o plasmático, la *kidney injury molecule* (KIM-1), la interleucina 18 (IL-18), la N-acetil-D-glucosaminidasa (NAG), la cistatina c (Cys-C), el tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP-2) y el insulin-like growth factor-binding protein 7 (IGFBP-7) [Lombi F y cols, 2016]. Sin embargo todavía

no existe el biomarcador ideal, que según Seijas M y colaboradores, debe ser sensible, específico, precoz, no invasivo, predictivo, indicativo del lugar de la lesión, pronóstico y económico [Seijas M y cols, 2014].

1.6.1. Índices de gravedad del fallo renal agudo

Tradicionalmente a lo largo de los años se han venido utilizando diferentes tipos de categorizaciones para definir y clasificar la IRA. En los últimos años se ha reconocido la necesidad de disponer de definiciones estandarizadas de IRA para poder ser aplicadas tanto en la práctica clínica como en el ámbito de la investigación. Así, definiciones estándar actuales de IRA, han sido desarrolladas por consenso en los últimos años. En 2004, la Iniciativa de Calidad en la Diálisis Aguda (*The Acute dialysis quality initiative*, ADQI), constituida por un grupo de expertos en disfunción renal aguda, desarrolló el sistema de clasificación RIFLE para la disfunción renal aguda. El término RIFLE es un acrónimo en inglés que hace referencia al aumento de las clases de gravedad: *Risk* (riesgo), *Injury* (lesión) y *Failure* (insuficiencia); y a los dos tipos de evolución clínica: *Loss* (pérdida) y *End Stage Kidney Disease* (insuficiencia renal terminal) [Bellomo R y cols, 2004].

Tres años más tarde, en 2007, de manera complementaria y con el objetivo de mejorar la clasificación anterior, la Red de IRA (*The Acute Kidney Injury Network*, AKIN) organizan conferencias apoyadas por sociedades de Nefrología y Cuidados Intensivos, para lograr un consenso más amplio en cuanto a las definiciones y terminología de IRA. En concreto este grupo propuso el término de lesión renal aguda (AKI, *Acute Kidney Injury*) para definir todo el espectro de disfunción renal aguda, desde sus formas más precoces y leves hasta las más graves que precisan TRR. Así desarrolló el sistema AKIN, cuyas modificaciones principales propuestas circunscriben, la inclusión de un incremento del valor absoluto de la creatinina sérica de 0,3 mg/dl o más; además

de incluir a pacientes con TRR y eliminar el criterio de la tasa de filtrado glomerular [Mehta R y cols, 2007].

Las recientes guías *The Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO), desarrollan un sistemas de clasificación de la IRA, mediante la fusión de los 2 anteriores, RIFLE y AKIN [Kellum JA y cols, 2012].

Una clasificación novedosa de la IRA ha sido propuesta por Waikar [Waikar S y cols, 2009] basada en la cinética de la creatinina. Se hipotetiza que los umbrales de cambio porcentual arbitrario incorporados en los sistemas RIFLE y AKIN, retrasan significativamente el diagnóstico de IRA en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) subyacente, dado que la función renal basal podría estar influenciada por el aumento de la cinética de la creatinina después de un insulto renal agudo; además de que no siempre se dispone de los valores de creatinina sérica basal, en los pacientes que ingresan en una UCI. Por ello, proponen una nueva definición de IRA, teniendo en cuenta el tiempo de incremento de la creatinina sérica y el valor de ésta en términos absolutos. Y esto es lo que se conoce como la cinética de la creatinina.

El trabajo presentado por Waikar [Waikar S y cols, 2009], se basa en modelos de simulación de la cinética de la creatinina sobre modelos renales con función renal normal y en estadio 2, 3 y 4 de la ERC. El porcentaje de cambios en la creatinina sérica después de un insulto renal es altamente dependiente de la función renal basal. Veinticuatro horas después de una reducción del 90 % en el aclaramiento de la creatinina, supuso un aumento en la creatinina sérica de un 246 % sobre el valor basal, 174 % en los que tenían un estadio 2 de ERC, 92 % en estadio 3 y 47 % en estadio 4 de ERC. Mientras que el incremento del valor absoluto fue similar (1,8 a 2,0 mg/dl) a lo largo del espectro de la función renal basal. Sin embargo, el tiempo para alcanzar un incremento del 50 % de la creatinina sérica se relacionó directamente con la función renal basal (de 4 horas con función renal normal

a 27 horas en estadio 4 de ERC). Mientras que el tiempo para alcanzar un incremento de 0,5 mg/dl de la creatinina sérica fue experimentalmente idéntico ante una IRA moderada o severa (con más de un 50 % de aumento del aclaramiento de la creatinina). Estos autores preconizan por la tanto, la presencia de un retraso en el diagnóstico con el uso del valor del porcentaje (RIFLE y IRA) y promueven el uso de valores absolutos de la creatinina sérica contemplados en el sistema de clasificación de la cinética de la creatinina [Waikar S y cols, 2009].

Liborio AB y colaboradores [Libório AB y cols, 2013] de acuerdo con la hipótesis propuesta por Waikar, propusieron que el modelo de cinética de la creatinina podría servir como nueva clasificación de IR. Mediante un estudio de cohortes prospectivo sobre pacientes con infarto agudo de miocardio, concluyó que el empleo de la cinética de la creatinina como forma de clasificación para IRA, podría ser superior en comparación con otras formas de clasificación.

1.6.2. Nefrotóxicos

Muchos factores de riesgo se han identificado en el desarrollo de IRA incluyendo hipotensión, enfermedad pulmonar o hepática, sepsis, hipovolemia, edad avanzada, hipertensión, enfermedad renal preexistente, fallo cardíaco y múltiples fármacos [Case J y cols, 2013]. Los pacientes críticos reciben hasta 2 veces más el número de fármacos en comparación con el resto de pacientes, incrementado con ello el riesgo de desarrollar eventos adversos asociados como es IRA. Aproximadamente el 20 % de los fármacos prescritos en una UCI son considerados nefrotóxicos [Kane-Gill SL y cols, 2015]. Y estos fármacos nefrotóxicos son considerados la tercera causa de AKI en estos enfermos por detrás de hipotensión y sepsis [Case J y cols, 2013; Kane-Gill SL y cols, 2015].

Los mecanismos de toxicidad de los fármacos son complejos y en muchos casos afectan a más de un único aspecto de la función renal [Bentley ML y cols, 2010]. Está

bien documentada la asociación de IRA con el uso de antiinflamatorios no esteroideos (incluidos los inhibidores de la COX-2), fármacos inhibidores de la enzima angiotensina (IECA) e inhibidores de la calcineurina. Además se relacionan con la afectación a nivel prerenal en forma de alteraciones en la hemodinámica intraglomerular entre otras [Bentley ML y cols, 2010]. La combinación de diferentes fármacos aumenta el riesgo de desarrollo de IRA, como se ha demostrado con la triple terapia de AINE + IECA + diurético [Lapi F y cols, 2013]. Otros fármacos implicados en la toxicidad renal ampliamente conocidos son los antibióticos. Entre ellos destacamos los aminoglucósidos, la anfotericina B, vancomicina y colistina [Bentley ML y cols, 2010; Mas-Font S y cols, 2017].

Por último debido al incremento en el uso de contrastes en diferentes pruebas diagnósticas y procedimientos intervencionistas, la IRA asociada a contrastes ha llegado a constituir la tercera causa más común de IRA adquirida en el ámbito hospitalario [Nash K y cols, 2002]. Se considera que existe una incidencia en pacientes ingresados en UCI en torno a 11,5-19 % y una mortalidad variable entre 13,1 % y 35,9 % [Case J y cols, 2013].

1.7. El papel del cloro en el proceso de reanimación

El cloro es el segundo electrolito más abundante del compartimento extracelular, con un papel clave en el mantenimiento de la osmolalidad plasmática, la preservación de la neutralidad eléctrica y el estado ácido-base. Los valores plasmáticos normales son de 97-107 mEq/l, siendo responsable de casi un tercio de la osmolaridad del plasma y dos tercios de la carga negativa del plasma. [Edwards MR y cols, 2010].

Para entender el papel del cloro en el proceso de la reanimación, es preciso hacer una pequeña aproximación a la fisiología del estado ácido-base. Las reacciones ácido-básicas se relacionan con el metabolismo del ion hidrógeno (H^+) y, si bien su concentración es del orden de los nanoequivalentes (36 a 44 nEq/L), ésta resulta crítica para mantener una función celular adecuada.

Las bases del modelo clásico actual fueron establecidas a partir de la ecuación de Henderson en 1909, estableciendo las variables independientes que pueden alterar el estado ácido-básico: la presión de anhídrido carbónico (pCO_2), la concentración de H^+ [H^+] y el bicarbonato (HCO_3^-). Sin embargo, Stewart, con la diferencia de iones fuertes (DIF) los unificó en un solo grupo, conocido como “concepción clásica del estado ácido-básico” (modelo clásico) [Do Pico JL y cols, 2015]. El modelo de equilibrio ácido-básico de Stewart propone que el pH del plasma depende de las siguientes tres variables independientes: pCO_2 (presión plasmática de CO_2); A_{tot} , la concentración plasmática total de todos los tampones no volátiles (albúmina, globulinas y PO_4^{3-}) y la diferencia de iones fuertes (DIF), la diferencia entre la carga total de los cationes plasmáticos fuertes (Na^+ , K^+ , Mg^{2+} y Ca^{2+}) y los aniones fuertes (Cl^- , lactato, sulfato y otros). En un enfoque más simplificado, la DIF aparente se define como $([Na^+] + [K^+]) - ([Cl^-] + [lactato])$. La DIF plasmática normal es de aproximadamente 42 mEq/l, y las reducciones de la DIF provocarán una caída del pH plasmático.

De manera que las dos áreas clave en las que la fluidoterapia intravascular puede afectar al equilibrio ácido-base son la acidosis iatrogénica causada por la administración de líquidos ricos en cloro y la administración de bicarbonato de sodio para corregir la acidosis.

1.7.1. La acidosis metabólica hiperclorémica

Introducción

La acidosis hiperclorémica puede explicarse o bien por el modelo de Henderson-Hasselbach de acidosis o por el modelo de Stewart [Edwards MR y cols, 2010].

El modelo de Henderson-Hasselbach resume que la infusión de SSN provoca la dilución del HCO_3^- y un déficit de bases como resultado. Esto es lo que conocemos como acidosis dilucional. La infusión de líquidos que no contienen el tampón básico (bicarbonato) o un anion metabolizable a bicarbonato genera la dilución del mismo, disminuyéndose su concentración, a la vez que la pCO_2 permanece constante [Zander R y cols, 2009].

Por otro lado el modelo de Stewart resume que el aumento de la concentración plasmática de Cl^- reduce la DIF aparente y, por tanto, el pH plasmático [Edwards MR y cols, 2010].

Los efectos de la acidosis hiperclorémica y del alto contenido de cloro son conocidos. Se sabe la administración de SSN produce hipercloremia y un estado de acidosis derivado de ésta, por los mecanismos previamente explicados. Y esto puede derivar en alteraciones tales como empeoramiento de la función renal, vasoconstricción renal, reducción de la actividad de la renina, hiperpotasemia e incluso alteraciones de la coagulación [Handy JM y cols, 2008]. Diferentes estudios sobre modelos animales han demostrado que la hipercloremia produce una progresiva vasoconstricción renal y disminución de la tasa de filtración glomerular [Wilcox CS, 1983; Zhou F y cols, 2014].

Posteriormente fue demostrado en el primer estudio sobre modelos humanos que la administración de SSN producía acidosis hiperclorémica y secundariamente disminución de la perfusión renal y velocidad de la arteria renal, no objetivándose estos hallazgos con la infusión de una solución balanceada con acetato [Chowdhury AH y cols, 2012]. Por tanto, la asociación de la administración de fluidos con alta concentración en

cloro, con acidosis metabólica y altos niveles de cloro en sangre son corroborados en diferentes estudios.

En el campo de la anestesia y cirugía, estos estudios son amplios. Mc Farlane C y colaboradores [Mc Farlane C y cols, 1994] ya determinaron dicho fenómeno en pacientes quirúrgicos hepatobiliares o pancreáticos. Así como Scheingraber S y colaboradores [Scheingraber S y cols, 1999] en pacientes bajo cirugía ginecológica. El primer estudio aparte de centrarse en pacientes con una cirugía hepatobiliar o pancreática, randomizan a los pacientes a recibir SSN o una solución balanceada con acetato y a una dosis de 15 ml/Kg/h mientras que en el segundo, utiliza otro tipo de solución balanceada, como es la solución con lactato y a una dosis de 30 ml/kg/h. Los resultados obtenidos en ambos casos, van en la misma línea, confirmando la asociación de la administración de fluidos con alta concentración en cloro, acidosis metabólica y altos niveles de cloro en sangre. Años más tarde se revalidan datos similares en la reanimación de pacientes traumáticos [Young JB y cols, 2014].

Hadimioglu N y colaboradores [Hadimioglu N y cols, 2008] en pacientes trasplantados renales, observaron desarrollo de acidosis metabólica hiperclorémica en pacientes tratados con SSN e hiperlactacidemia mantenida en los pacientes tratados con soluciones balanceadas con lactato. Mientras que la solución con acetato se mostraba la más estable a la hora de no presentar cambios significativos en el equilibrio ácido-base.

1.7.2. La insuficiencia renal atribuible al cloro.

La hipercloremia puede afectar negativamente a la función renal. Estudios animales han sugerido que son determinantes los cambios en el flujo renal, mediados por los efectos del cloro sobre los vasos arteriales aferentes e intrarenales. Sobre experimentos

Introducción

caninos, la infusión de SSN condujo a la disminución del flujo sanguíneo renal y a la tasa de filtración glomerular [Wilcox CS, 1983]. Es más, concentraciones elevadas patológicas de cloro conducen a una vasoconstricción severa renal [Hansen PB y cols, 1998].

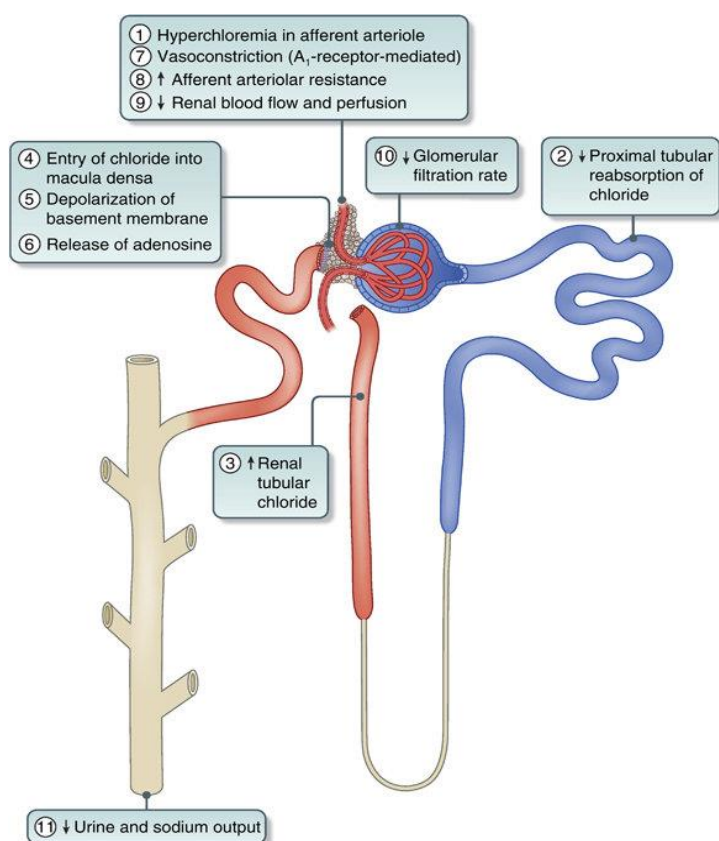


Ilustración 2. Imagen tomada de Lobo DN, Awad S. Should chloride-rich crystalloids remain the mainstay of fluid resuscitation to prevent 'pre-renal' acute kidney injury? Con. Kidney Int. 2014;86(6):1096-1105

Un estudio más reciente sobre ratas a las que se les induce una situación de sepsis, se comparó el efecto de la infusión de SSN y otro cristaloides balanceado, en concreto solución con acetato, resultó en un aumento significativo de la concentración de cloro en sangre y disminución de pH y exceso de base con la administración del SSN. La severidad

del fallo renal agudo medido por la escala RIFLE fue mayor en el grupo del SSN frente al del acetato, confirmando estos resultados posteriormente en la necropsia e histología renal [Zhou F y cols, 2014]. Los estudios de Chowdhury AH y colaboradores [Chowdhury AH y cols, 2012] en voluntarios sanos y posteriormente de Yunos MM y colaboradores [Yunos NM y cols, 2011; Yunos NM y cols, 2012] sobre pacientes ingresados en UCI, confirman que tras la infusión de soluciones con alto contenido en cloro, se espera obtener hipercloremia con desarrollo secundario de acidosis metabólica hiperclorémica con sus consecuencias a nivel de la vasculatura renal con la vasoconstricción como uno de los efectos principales del cloro y como resultado desarrollo de IRA.

Así, también lo demostraron Zhou F y colaboradores [Zhou F y cols, 2014] en el estudios sobre animales al comparar la SSN con la solución balanceada con acetato, pero al comparar soluciones de lactato con acetato en modelos de ratas con shock séptico no se hallaron diferencias en el desarrollo de IRA [Voigtsberger S y cols, 2014].

1.7.3. El cloro y la mortalidad

No está demostrado que la acidosis puramente atribuible a hipercloremia iatrogénica provoque una morbilidad clínicamente importante. Un metaanálisis de los estudios que comparan la SSN con soluciones balanceadas en el proceso perioperatorio, confirmó la presencia de hipercloremia y acidosis en el postoperatorio en los grupos de SSN, pero normalmente estas alteraciones bioquímicas habían desaparecido al primer o segundo día. Sin embargo, los ensayos disponibles fueron relativamente pequeños, y los grupos quirúrgicos de más alto riesgo (aquellos con deterioro previo del estado ácido-básico o de urgencia con cirugía mayor) estaban subrepresentados [Burdett E y cols, 2012]. Tampoco se halló asociación con un aumento en la mortalidad en el metanálisis realizado para demostrar que la fluidoterapia cloro liberal se asocia a desarrollo de hipercloremia, acidosis metabólica y desarrollo de IRA [Krajewski ML y cols, 2015]. En

el trabajo de Yunos tampoco se apreciaron diferencias significativas en cuanto a la mortalidad [Yunos NM y cols, 2012].

Podemos destacar tres estudios en la vertiente contraria, en la que si se ha encontrado relación entre la hipercloremia y la mortalidad. El primero se trata de un estudio retrospectivo y cohortes de pacientes quirúrgicos, en los que en el grupo que presentaba hipercloremia en el posoperatorio, tenía un riesgo de mortalidad aumentado a los 30 días del posoperatorio, frente al grupo que no presentaba hipercloremia (3 % frente 1,9 %) [McCluskey SA y cols, 2013]. Conclusiones parejas se hallaron los años siguientes [Raghunathan K y cols, 2014; Shaw AD y cols, 2014].

1.8. Las terapias de reemplazo renal

En los pacientes críticos que presentan IRA, uno de los pilares del tratamiento está conformado por las TRR. En ausencia de tratamientos farmacológicos efectivos, se utilizan estas terapias con el fin de optimizar el balance hídrico, prevenir o tratar las alteraciones electrolíticas o del estado ácido-base [Villa G y cols, 2015].

A pesar de la continua evolución sobre el conocimiento de esta técnica, todavía presenta muchas controversias [García F y cols, 2002] relacionadas fundamentalmente con la evaluación del tiempo de inicio de la TRR, la elección de la modalidad y la dosis de tratamiento [Villa G y cols, 2015].

Aproximadamente el 5 % de los pacientes ingresados en UCI requieren TRR, lo cual está asociado relacionado con un alto riesgo de mortalidad, más del 50 % cuando se requiere iniciar la terapia de forma aguda [Uchino S y cols, 2005]. Sin embargo, recientemente se han objetivado resultados contrarios, tal y como demuestra Brown, en el que se detecta un descenso significativo de la mortalidad hospitalaria de los pacientes con IRA que precisan TRR [Brown JR y cols, 2016].

Introducción

En relación a la modalidad de la terapia, varias formas pueden utilizarse en el manejo del paciente crítico, incluyendo técnicas como la hemodiálisis intermitente (HDI) o la terapia de reemplazo renal continua (TRRC).

Por un lado, las terapias intermitentes son aquellas que se prescriben habitualmente durante períodos cortos, de 4 horas o menos, pudiéndose aplicar a diario o en días alternos. La membrana utilizada tiene un punto de corte para las moléculas de aproximadamente 5 kDa y baja permeabilidad hidrostática. Asimismo, optimiza la depuración de moléculas pequeñas (por ej., urea, potasio). Por otro lado, se denomina TRRC a cualquier procedimiento de purificación sanguínea extracorpórea dirigido a sustituir la función renal, aplicada con una duración extendida durante las 24 horas del día. En este caso, la membrana utilizada es de alta permeabilidad al agua, y el punto de corte de sus poros es superior a 30 kDa., optimizando la eliminación de moléculas medianas y grandes (creatinina, inulina) [Do Pico JL y cols, 2015].

Las TRRC ofrecen ciertas ventajas sobre la HDI. Las primeras, constituyen la modalidad de elección en pacientes hemodinámicamente inestables, críticamente enfermos, que a menudo se encuentran en un estado hipercatabólico y con sobrecarga hídrica [Cerdá J y cols, 2009; Selby NM y cols, 2006].

Bagshaw SM y colaboradores [Bagshaw SM y cols, 2008], desarrollaron un metaanálisis con el objetivo de comparar si la aplicación de una modalidad u otra presentaban diferencias en cuanto a mortalidad, recuperación renal o presencia de complicaciones asociadas. Considerando que los autores encontraron múltiples limitaciones tales como exclusión de pacientes hemodinámicamente inestables o errores de aleatorización, no hallaron diferencias en cuanto a la mortalidad o recuperación renal al emplear una terapia u otra [Bagshaw SM y cols, 2008]. Sin embargo, años más tarde, mediante otro metaanálisis, se concluye que en comparación con la TRRC, la HDI se

asocia fuertemente y significativamente con peores posibilidades de recuperación renal y mayor dependencia de necesidad de diálisis [Schneider AG y cols, 2013].

Otro factor importante a tener en cuenta dentro del empleo de estas terapias, es el tiempo de inicio de las mismas. La decisión de iniciar la TRR se relaciona inequívocamente con la presencia de amenaza vital en presencia de complicaciones propias de la IRA, tales como hipercaliemia, acidosis severa, edema pulmonar o complicaciones urémicas. Sin embargo en ausencia de estas complicaciones, el momento de inicio de la TRR permanece sin aclarar [Heung M y cols, 2017].

En contra de los resultados expuestos por Bouman CS y colaboradores en 2002 [Bouman CS y cols, 2002], donde ni la supervivencia a los 28 días ni la recuperación renal mejoraban con el inicio temprano de la TRR en pacientes con IRA, hace 3 años, se ha publicado un ensayo en único centro controlado y randomizado que difieren en sus conclusiones. El estudio ELAIN (*Early vs Late Initiation of Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury*) [Zarbock A y cols, 2016], mostró una mayor supervivencia a los 90 días en aquellos pacientes bajo inicio temprano de TRR. Sin embargo en el mismo año se publica otro ensayo randomizado y controlado en este caso multicentrico, el estudio AKIKI (*Artificial Kidney Initiation in Kidney Injury*) [Gaudry S y cols, 2016] en el que no se objetiva diferencias de mortalidad comparando el inicio precoz o retrasado de la TRR.

Aunque no son comparables entre sí ambos estudios, ya que existen diferencias terminológicas en cuanto al inicio precoz o tardío de la TRR, es necesario obtener más evidencia científica en este ámbito, para determinar si el inicio precoz de la TRR mejora o no la mortalidad de los pacientes con IRA.

Por último, otro de los aspectos a considerar en el tratamiento de IRA con TRR es la dosis a emplear. La dosis de TRR empleada a lo largo de los años ha sufrido su propia

evolución. A principios del presente siglo, la tendencia era aplicar dosis de tratamiento elevadas en torno a 35-45 ml/kg/h [Ronco C y cols, 2000]. A partir de un ensayo prospectivo randomizado que incluía 425 pacientes con IRA se asignaron de forma aleatoria a un tratamiento de TRR con ultrafiltración a 20 ml/kg/h (grupo 1, n = 146), 35 ml/kg/h (grupo 2, n = 139), o 45 ml/kg/h (grupo 3, n = 140). La supervivencia en el grupo 1 fue significativamente menor que en los grupos 2 ($p = 0,0007$) y 3 ($p = 0,0013$) mientras que la supervivencia en los grupos 2 y 3 no difirió significativamente ($p=0,87$). Por lo que los autores concluyeron que el aumento en la tasa de ultrafiltración mejoró significativamente la supervivencia y además recomendaron que la ultrafiltración se prescribiera según el peso corporal del paciente y que alcance al menos 35 ml/kg/h.

Sin embargo estudios posteriores [Bellomo R y cols, 2009] demostraron que el uso de dosis elevadas de tratamiento de TRR no se asociaban a mejoría de la supervivencia de los pacientes y consecuentemente recomendaron dosis menos elevadas, con un rango entre 20-30 ml/kg/h.

A pesar, de la evidencia publicada, queda sin determinar el momento de inicio y la dosis a emplear de TRR en los pacientes gravemente enfermos.

2. Justificación

El proceso de reanimación con fluidos es un proceso dinámico en el tiempo, que va a perseguir diferentes objetivos dependiendo del momento y escenario clínico en el que nos encontremos. Es en las primeras fases del proceso, donde la correcta elección de los sueros a emplear condicionará las fases posteriores de estabilización y desescalado, así como las comorbilidades que vayan a desarrollar nuestros pacientes.

El SSN ha sido clásicamente el fluido de reanimación y de mantenimiento más utilizado en los pacientes críticos. Presenta niveles de cloro supra fisiológicos (154 mEq/L) en comparación con los valores plasmáticos; la acumulación de cloro en el tejido renal favorecerá por diferentes mecanismos, la vasoconstricción de la arteria renal, desencadenando la disminución de la tasa de filtración renal y por tanto el gasto urinario. Este mecanismo fisiopatológico, es el fundamento de los resultados de un reciente estudio abierto, en una UCI de tercer nivel, donde la hipercloremia provocada por soluciones con alto contenido en cloro, desencadenó un aumento de la incidencia de IRA y de uso de las TRR.

Por otro lado, recientemente se han publicado los resultados de un estudio epidemiológico, multicéntrico y prospectivo que pretendía evaluar el impacto que el balance de fluidos tenía sobre la IRA en los enfermos ingresados en UCI. En dicho estudio, los autores concluyeron que el balance positivo, las primeras 24, 48 y 72 horas de ingreso, fue un factor de riesgo independiente en la incidencia de desarrollar IRA y aumentar la severidad del mismo. Sin embargo creemos que a ésta conclusión llegan sin tener en cuenta los valores séricos de cloro en los pacientes de la cohorte estudiada.

Por ello, justificamos la realización de este estudio, al considerar que la hipercloremia pudiera actuar como un factor importante no tenido en cuenta en la relación que se establece entre la sobrecarga de volumen administrada con el empleo de SSN y el desarrollo de IRA; considerando la hipercloremia como un factor de modificador del

efecto. Así mismo, la necesidad de establecer la relación entre el balance hídrico y el desarrollo de IRA, justifican el desarrollo del presente estudio.

3. Hipótesis y Objetivos

3.1. Hipótesis

El desarrollo de IRA tras la reanimación del enfermo grave en UCI, es consecuencia directa de la hipercloremia desencadenada por el uso de fluidos con alto contenido en cloro (SSN) y del exceso de fluidos utilizados (balance hídrico positivo), independientemente de la patología causante. La hipercloremia secundaria a la administración de grandes volúmenes de fluidos, especialmente el SSN, actúa como modificador del efecto del balance hídrico positivo sobre el desarrollo de IRA.

3.2. Objetivos

3.2.1. Objetivo general

Determinar la influencia de la fluidoterapia administrada en las primeras 24 horas de ingreso en UCI sobre el desarrollo de insuficiencia renal que requiere el uso de terapias de reemplazo renal (IRA-TRR) precoz y tardía.

3.2.2. Objetivos específicos

1. Evaluar la asociación entre el balance hídrico durante las primeras 24 horas de ingreso en UCI y el desarrollo de IRA-TRR precoz y tardía.
2. Evaluar la asociación entre el tipo de suero administrado durante las primeras 24 horas de ingreso en UCI y el desarrollo de IRA-TRR precoz y tardía.
3. Evaluar el papel de las variables relacionadas con los valores de cloro (carga de cloro, delta de cloro, desarrollo de hipercloremia durante las primeras 24 horas de ingreso) sobre el desarrollo de IRA-TRR precoz y tardía.

Hipótesis y Objetivos

4. Determinar si las variables relacionadas con los valores de cloro en las primeras 24 horas modifican el efecto del balance hídrico positivo o actúan como un factor de confusión en la relación entre el balance hídrico y el uso de TRR precoz y tardía.

4. Material y método

4.1. Diseño

Se ha realizado un estudio de casos y controles multicéntrico, de ámbito hospitalario, en el que han participado 6 unidades de cuidados intensivos de carácter polivalente, siendo los centros participantes, el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander), el Hospital Universitario de Cabueñes (Gijón), el Hospital Germans Trias i Pujol (Badalona), el Hospital Moisès Broggi, Sant Joan Despí (Barcelona), el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (Santiago de Compostela) y el Hospital Universitario Araba (Vitoria).

La población de estudio se seleccionó a partir de una cohorte de enfermos graves que requirieron el ingreso en UCI entre el 1 de enero de 2013 y el 31 de diciembre de 2015. Los pacientes fueron clasificados al ingreso según la cinética de la creatinina siguiendo la clasificación de Waikar y Bonventre [Waikar S y cols, 2009] (tabla 4), seleccionando a los enfermos con cinética 0 al ingreso. La información se recogió retrospectivamente mediante la revisión de las historias clínicas de los pacientes seleccionados.

Estadio/Criterio	Δ Creatinina en 24 h
0	< 0,3 mg/dl
1	0,3 mg/dl
2	0,5 mg/dl
3	1 mg/dl

Figura 5. Clasificación según la cinética de la creatinina. Waikar S, Bonventre J. Creatinine kinetics and definition of acute kidney injury. J Am Soc Nephrol. 2009;20(3):672-679.

4.2. Selección de casos y controles

Los casos fueron pacientes mayores de 18 años en el momento del diagnóstico, ingresados en las unidades participantes que desarrollaron IRA y fueron tratados por esta causa con TRR (hemodiálisis y hemodia-filtración veno-venosa continua) durante su ingreso en UCI.

Para definir IRA se aplicaron los criterios utilizados en el *Randomised Evaluation of Normal vs Augmented Level (RENAL) Replacement Therapy* [Finfer S y cols, 2009] de forma que debía cumplirse al menos uno de los siguientes criterios fisiológicos de IRA: diuresis < 100 ml/6 h; concentración de potasio sérico $> 6,5$ mmol/l; pH $< 7,2$; concentración de urea en suero > 70 mg/dl; concentración de creatinina sérica $> 3,4$ mg/dl; edema de algún órgano clínicamente significativo en el contexto de IRA. Se excluyeron del estudio los trasplantados renales y en TRR por insuficiencia renal crónica en fase terminal y los enfermos en los que el uso de TRR se produjo por otro motivo que no fuese el desarrollo de IRA.

Los controles fueron pacientes mayores de 18 años que no desarrollaron IRA-TRR durante su ingreso en UCI. Se seleccionaron por muestreo aleatorio simple, entre pacientes pertenecientes al mismo centro y durante el mismo periodo de ingreso que los casos. Se realizó un emparejamiento por frecuencia en función del valor de la escala APACHE-II de los casos.

Se excluyeron 14 enfermos por falta de datos y 106 por tener una cinética de la creatinina > 0 . Finalmente se incluyeron en el estudio un total de 310 enfermos: 142 casos y 168 controles.

Cada una de las unidades participantes aportó un mínimo de 20 casos y 20 controles, atendiendo al tamaño muestral mínimo requerido.

4.3. Recogida de información

4.3.1. Fuentes de datos

Los hallazgos clínicos, analíticos y evolutivos de los enfermos fueron revisados por parte de cada investigador perteneciente a cada centro de forma individual y retrospectiva a partir del historial clínico procedente de los archivos de cada hospital. Previo a la recogida de datos, se consensuaron los criterios clínicos para definir evento y exposición a estudio.

4.3.2. Variables analizadas

La variable dependiente a estudio fue el desarrollo de IRA-TRR que define la condición de caso.

Una vez definidos los casos se trabajó con dos subgrupos:

- Caso precoz: pacientes que desarrollaron IRA-TRR en las primeras 24 horas del ingreso.
- Caso tardío: pacientes que desarrollaron IRA-TRR después de las primeras 24 horas.

Además de la necesidad de TRR se recogieron los días de empleo de la terapia.

Las variables independientes o exposiciones que se analizaron como posibles factores asociados a dicho desenlace fueron:

- Variables relacionadas con la fluidoterapia en las primeras 24 horas.
- Tipo de fluido infundido durante las primeras 24 horas de su ingreso en UCI.
Se contempló la administración de SSN, cristaloides balanceados, albúmina y gelatinas.
- Volumen de fluido infundido durante las primeras 24 horas de su ingreso en UCI. Medidos en mililitros administrados.

- Balance hídrico: el balance hídrico en las primeras 24 horas se cuantificó, con la ayuda de la gráfica de registro horaria de los enfermos, sustrayendo de los ingresos aportados, los egresos. Estos últimos comportaban 2 categorías: por un lado, las pérdidas medibles (diuresis, vómitos, ostomías), y por otro, las pérdidas no medibles o insensibles. Dentro de las pérdidas insensibles se contabilizaron 30 ml/kg al día como pérdidas del tracto respiratorio, así como 0,5 ml/kg/h para temperaturas entre 37,5-39° C y 1 ml/kg/h para temperaturas superiores a 39° C. Medido en mililitros.
- Variables relacionadas con los valores de cloro en las primeras 24 horas: Delta Cloro y Cloro en miliequivalentes.

Además, se recogieron potenciales factores de confusión como: edad, sexo, APACHE-II, antecedente de enfermedad renal crónica y sepsis como motivo de ingreso en UCI, uso de medicación nefrotóxica (antibióticos, diuréticos, catecolaminas, etc), comorbilidades (hipertensión, diabetes, etc), parámetros analíticos durante el ingreso y variables relacionadas con el motivo de ingreso en UCI, días de estancia en UCI y exitus.

4.4. Potencia del estudio

En este trabajo han sido finalmente analizados 142 casos y 168 controles. Con este tamaño muestral, aceptando un riesgo alfa de 0,05 en un contraste bilateral y asumiendo una tasa de expuestos en el grupo control del 30 %, la potencia del contraste de hipótesis para detectar una OR de 2 o mayor es del 83,5 %.

4.5. Análisis estadístico

Se realizó una descripción general de las variables incluidas en el estudio, presentando las distribuciones de frecuencias absolutas y relativas de las variables cualitativas, así como las medidas de tendencia central y dispersión (media, desviación típica, mediana, mínimo y máximo, rango intercuartílico) de las variables cuantitativas.

Material y Métodos

Para la comparación de los valores medios de distintos parámetros analizados en casos y controles se utilizó el test de t de student. Para la comparación de proporciones entre casos y controles se utilizó el test de χ^2 (o la prueba exacta de Fisher en el caso de efectivos esperados menores de 5 en alguna de las casillas). Para todos los test de hipótesis utilizados se realizó contraste bilateral con un nivel de significación de 0,05. Para las variables que no se ajusten a una distribución normal (o paramétrica) se utilizarán los test de hipótesis de Mann Whitney (para datos no pareados) o de Wilcoxon (para datos pareados).

Por último, para analizar la asociación entre las distintas variables de exposición evaluadas y el evento a estudio (uso de TRR) se utilizó la odds ratio (OR) y su intervalo de confianza al 95 %. El análisis ajustado por potenciales factores de confusión se realizó mediante regresión logística no condicional.

Para la realización del análisis estadístico se ha utilizado el paquete estadístico STATA vs 12.

4.6. Aspectos éticos

El estudio ha sido aprobado por los Comités Éticos de Investigación Clínica pertinentes.

5. Resultados

5.1. Descripción de la población a estudio

Durante el período comprendido desde el 1 de enero de 2013 hasta el 31 de diciembre de 2015, se recogieron las variables de 430 enfermos: 215 casos y 215 controles. A partir de esta muestra, se seleccionaron 142 casos y 168 controles, por presentar una cinética de la creatinina de 0. Se excluyeron del análisis 14 pacientes por falta de datos. Por lo tanto, la muestra definitiva estaba constituida por un total de 310 enfermos: 142 casos y 168 controles. La figura 2 muestra el flujograma de selección de la población de estudio.

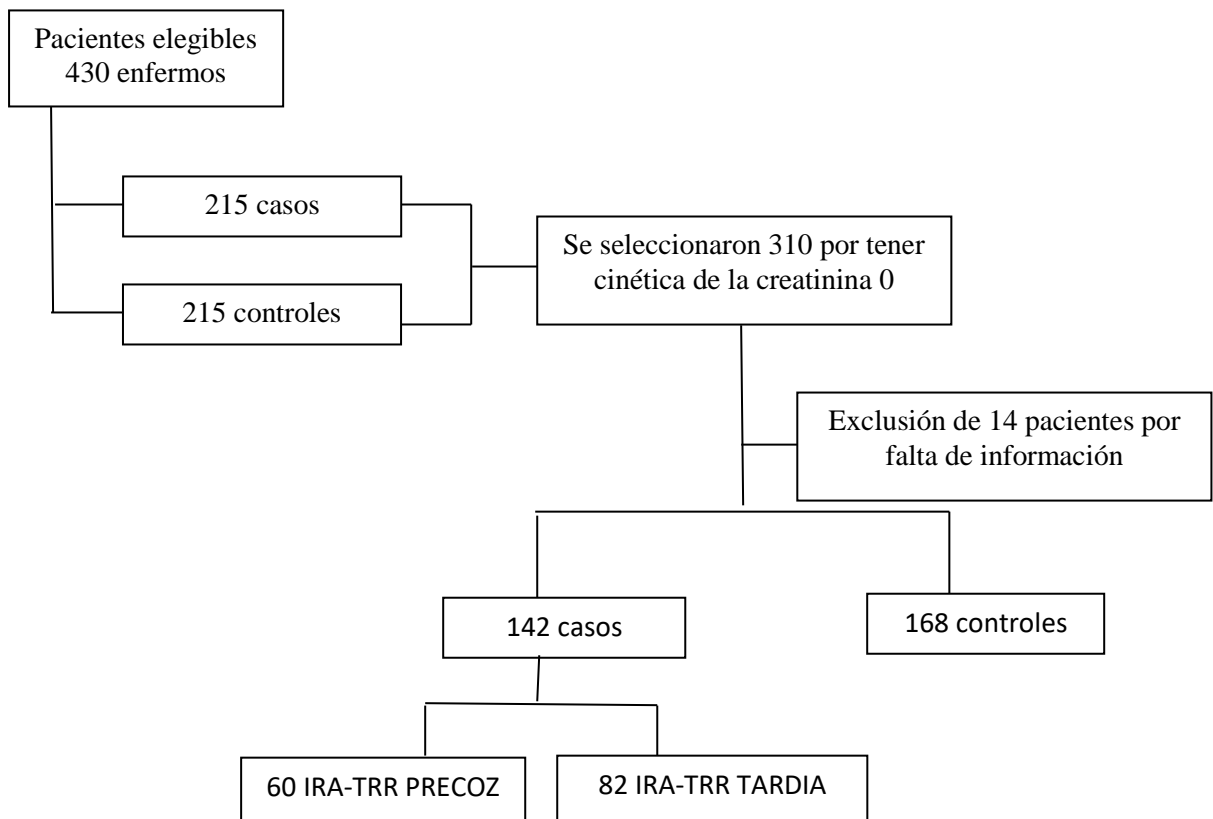


Figura 6. Población a estudio

Resultados

5.1.1. Características demográficas y clínicas

La descripción de las principales variables clínico demográficas se recoge en la tabla 1.

La edad media de los casos ($64,2 \pm 12,7$ años) y controles fue similar ($65,1 \pm 15,7$ años), presentando los casos un claro predominio masculino respecto a los controles (69,7 % frente a 44,6 %; $p = 0,0095$). El APACHE-II medio al ingreso fue de $25,8 \pm 7,1$ en los casos y del $24,7 \pm 6,6$ en los controles.

Respecto a las comorbilidades en el momento del ingreso en la UCI, las más frecuentemente registradas fueron la sepsis (en 101 casos (71,1 %) y en 67 controles (39,9 %)) y la hipertensión arterial (88 controles (52,4 %) y en 80 casos (56,3 %)). Los casos presentaron una proporción significativamente mayor de sepsis y de IRC que los controles (22,5 % frente 10,1 % $p = 0,0028$).

En cuanto a la exposición a nefrotóxicos durante las primeras 24 horas de ingreso, la furosemida fue el fármaco más utilizado tanto en casos (35,2 % (50 pacientes)) como en controles (33,9 % (57 pacientes)), seguida de los glucopéptidos en los casos (23,2 % (33 pacientes)) y de los antiinflamatorios no esteroideos en los controles (20,2 % (34 pacientes)). Los casos presentaron una frecuencia de uso de amikacina casi 3 veces superior a la de los controles (9,2 % frente a 3,6 % $p = 0,041$), mientras que en los controles se registró una frecuencia de uso de antiinflamatorios no esteroideos significativamente superior a la de los casos (8,5 % frente a 20,2 %, $p = 0,0036$).

La procedencia más frecuente fue urgencias, tanto en casos (38,7 % (55 pacientes)) como en controles (47 % (79 pacientes)), seguida de plantas de hospitalización (26,1 % (37 pacientes) de los casos frente al 24,4 % (41 pacientes) de los controles). No se observaron diferencias significativas en cuanto a la procedencia entre ambos grupos,

si bien la procedencia de quirófano fue casi el doble en los casos respecto a los controles (17,6 % (25 pacientes) frente a 9,6 % (16 pacientes)).

5.1.2. Variables analíticas al ingreso y a las 24 horas

La descripción de las principales variables analíticas se recogen en la tabla 2.

El valor de creatinina media al ingreso en los casos fue casi 2 veces superior al de los controles (3,4 mg/dL frente 1,8 mg/dL; $p = <0,0001$). En cuanto al valor de la urea, fue significativamente superior en los casos tanto al ingreso ($116 \pm 89,3$ mg/dL frente $73,1 \pm 58,9$ mg/dL) como a las 24 horas después del ingreso ($90,3 \pm 89,3$ mg/dL frente $73,1 \pm 58,9$ mg/dL).

Los valores de cloro, potasio y pH al ingreso fueron similares en los casos y en los controles. El valor de cloro medio al ingreso se situó en torno a 104 mEq/L tanto en casos como en controles. El valor medio de potasio al ingreso fue discretamente superior en los casos que en los controles, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (4,6 mEq/L frente a 4,1 mEq/L; $p = 0,0006$). Por último el valor medio de pH tanto al ingreso como a las 24 horas se mantuvo en valores en torno a 7,3 con niveles ligeramente inferiores en los casos que en los controles en ambas determinaciones.

5.1.3. Variables fluidoterápicas

La descripción de las principales variables fluidoterápicas se recoge en la tabla 3.

Ochenta y dos de los 142 casos y 147 de los 168 controles, recibieron algún tipo de fluido durante las primeras 24 horas de ingreso.

El balance hídrico total recibido en las primeras 24 horas de ingreso fue en los casos de 3663,9 ml y en los controles 1951,1 ml.

Resultados

Tanto en casos como en controles el mayor volumen de fluido administrado correspondió al SSN (1533,4 ml y 1710,3 ml respectivamente), seguido de ringer lactato (149,6 ml y 169,5 ml). Los casos recibieron un volumen casi 4 veces superior de ringer acetato (86,8 ml frente 29,8 ml; $p=0,05$).

Respecto a los valores del ionograma no se objetivaron diferencias significativas ni clínicamente relevantes en su aporte.

5.2. Factores asociados al desarrollo de insuficiencia renal que requiere terapia de reemplazo renal

Para evaluar la influencia de las distintas exposiciones a estudio sobre el desarrollo de insuficiencia renal aguda y la necesidad de terapias de reemplazo renal (IRA-TRR) se han considerado separadamente 1) aquellos enfermos en los que se produjo dicho evento dentro de las primeras 24 horas de ingreso en UCI (en adelante nos referiremos a dicho evento como IRA-TRR precoz) y 2) aquellos que no habían desarrollado insuficiencia renal aguda en las primeras 24 horas de ingreso, siguiendo la clasificación de la cinética de la creatinina de Waikar y Bonventre (IRA-TRR tardía).

De los 142 casos incluidos en este estudio, 60 presentaron desarrollo de IRA-TRR precoz, mientras que 82 desarrollaron el evento tras las 24 primeras horas de ingreso.

A continuación se exponen los principales resultados obtenidos.

5.2.1. Influencia del balance hídrico

En el presente estudio para evaluar la influencia del balance hídrico se consideró como unidad de carga de volumen cada 500 ml de fluido administrado. Para identificar la posible existencia de modificación del efecto del balance hídrico sobre el desarrollo de IRA-TRR se realizaron análisis estratificados teniendo en cuenta variables relacionadas con el tipo de fluido administrado y la combinación de los mismos, así como el cloro administrado.

Los resultados se presentan a continuación.

-Influencia del balance hídrico en el desarrollo de IRA-TRR precoz

Durante las primeras 24 horas de ingreso se objetivó que 58 de los 60 casos que desarrollaron IRA-TRR precoz (96,7%) y 161 de los 168 controles (95,8%) habían recibido alguna carga de volumen. Por cada 500 ml de fluido administrado durante las primeras 24 horas de ingreso se observó un aumento del 13 % del riesgo de desarrollo de IRA-TRR precoz (OR 1,13; IC 95 % (1,06-1,21)). Los resultados se recogen en la tabla 4.

Análisis estratificado por combinación de fluidos administrados

En 24 de los 58 casos y 85 de los 161 controles, que habían recibido una carga de volumen, se trataba de SSN. En este subgrupo de pacientes por cada 500 ml de fluido administrado aumentó un 18 % (OR 1,18; IC 95 % (1,06-1,32)) la probabilidad de desarrollo de IRA-TRR precoz (en las primeras 24 horas de ingreso en la UCI), lo que supone un aumento del efecto respecto al análisis global (sin estratificar). El escaso tamaño muestral del resto de subgrupos de fluidos considerados impidió evaluar la

Resultados

existencia de interacción Sin embargo, en el análisis crudo no se encontró una asociación significativa en ninguna del resto de combinaciones de fluidos administrados.

Análisis estratificado en función de las diferentes variables relacionadas con el cloro en las primeras 24 horas del ingreso en UCI

Para evaluar la influencia de las diferentes variables de cloro en el efecto del balance hídrico se utilizaron las siguientes variables: 1) Cloro total, 2) Delta cloro, categorizado en ambos casos en cuartiles y 3) desarrollo de hipercloremia en las primeras 24 horas del ingreso en UCI.

Comenzando por la carga de cloro, se subdividió la población de estudio en función del cuartil en los siguientes 4 grupos: cuartil 1, población con valores de cloro por debajo de 154 mEq; cuartil 2, con valores de cloro entre 154-214 mEq; cuartil 3, con valores de cloro entre 214-390,9 mEq y por último cuartil 4, con valores de cloro por encima de 390,9 mEq. El efecto del balance hídrico sobre el desarrollo de IRA-TRR precoz aumentó en los pacientes que presentaron niveles intermedios de cloro (214-390,9 mEq) correspondientes al tercer cuartil de la distribución, pasando la OR del 13% en el análisis sin estratificar al 27% (OR 1,27; IC 95 % (1,02-1,57)). Por el contrario, en niveles bajos de cloro el balance hídrico mantuvo una asociación significativa similar a la global (OR 1,12; IC 95 % (1,01-1,23)). Por último, no se observó asociación en la población con niveles de 154-214 mEq (segundo cuartil) ni superiores a 390,9 mEq (cuarto cuartil).

Respecto al delta cloro, el primer cuartil corresponde a un nivel menor o igual a -1, el segundo cuartil varía entre -1 y ≤ 2 , el tercer cuartil incluye a aquellos pacientes con un delta de cloro entre 2 y ≤ 4 y por último el cuarto cuartil incluye a aquellos pacientes con un delta de cloro > 4 . En el análisis estratificado se observó un importante aumento del riesgo de desarrollo de IRA-TRR asociado al balance hídrico en los pacientes con

Resultados

niveles de delta cloro bajos (primer cuartil) (OR 1,31; IC 95 % (1,10- 1,56) por cada 500 ml de balance hídrico respecto al observado en la población global. Sin embargo, en los pacientes con niveles más altos de delta cloro (siguientes cuartiles) no se observó asociación entre el balance hídrico y el desarrollo de IRA-TRR.

Por último, durante el ingreso, 87 pacientes desarrollaron hipercloremia (cloro plasmático superior a 110 mEq/L). Al evaluar el efecto del balance hídrico, en función del desarrollo de hipercloremia, se observó que, por cada 500 ml de fluido administrado en el subgrupo con hipercloremia aumentó el riesgo de IRA-TRR precoz un 22 % (OR 1.22; IC 95 % (1,04-1,43)), mientras que en los pacientes que no desarrollaron hipercloremia el efecto del balance hídrico fue menor que el global (OR: 1,10; IC 95 % (1,0-1,2)).

-Influencia del balance hídrico en el desarrollo de IRA-TRR tardía

Al evaluar la influencia del balance hídrico (carga de volumen (500 ml)) sobre el desarrollo de IRA-TRR tardía (tabla 5), se observó un aumento del 10 % del riesgo por cada 500 ml de balance hídrico en las primeras 24 horas (OR 1,10; IC 95 % (1,03-1,17)).

Análisis estratificado por combinación de fluidos administrados

En 28 de los 68 casos y 85 de los 161 controles, que habían recibido una carga de volumen, se trataba de SSN. En este subgrupo de pacientes el efecto de cada 500 ml de fluido administrado sobre el desarrollo de IRA-TRR tardía aumentó respecto al análisis global (OR 1,16; IC 95 % (1,05-1,28)) frente a OR 1,10; IC 95 % (1,03-1,17)), manteniéndose la significación estadística. Sin embargo, no se encontró una asociación significativa entre balance hídrico y desarrollo de IRA-TRR tardía en ninguna del resto de las combinaciones de fluidos administrados.

Resultados

Análisis estratificado en función de las diferentes variables relacionadas con el cloro en las primeras 24 horas del ingreso en UCI

En relación a la carga de cloro, el efecto del balance hídrico sobre el desarrollo de IRA-TRR tardía, aumentó de forma significativa tanto en los pacientes que presentaron los niveles más bajos de cloro total (≤ 154 mEq), como en aquellos con niveles intermedios (214-390,9 mEq) correspondientes al tercer cuartil. En los pacientes con niveles de cloro correspondientes al primer cuartil, el riesgo aumentó un 20 % (OR 1,20; IC 95 % (1,06-1,35)) y un 34 % (OR 1,34; IC 95 % (1,06-1,70)) en los que presentaron niveles entre 214-390,9 mEq. Por el contrario, no se observó asociación en población con niveles de 154-214 mEq (segundo cuartil) ni superiores a 390,9 mEq (cuarto cuartil).

Respecto al delta cloro, en el análisis estratificado se observó un aumento del riesgo de desarrollo de IRA-TRR tardía, asociado al balance hídrico en los pacientes con niveles intermedios de delta cloro (segundo cuartil) respecto a la población global (OR 1,15; IC 95 % (1,01- 1,31) por cada 500 ml de balance hídrico). Sin embargo, en los pacientes con niveles extremos de delta cloro (primer y cuarto cuartil) no se observó asociación entre el balance hídrico y el desarrollo de IRA-TRR.

Por último, durante el ingreso, 31 (de los 68 casos) y 74 (de los 161 controles) presentaron hipercloremia. Al evaluar el efecto del balance hídrico durante las primeras 24 horas en función de la existencia de hipercloremia, se obtuvo una asociación muy similar en ambos grupos (OR 1,12; IC 95 % (1,01-1,24) frente OR 1,11; IC 95 % (1,01-1,22)) respectivamente, descartándose la existencia de interacción.

5.2.2. Influencia del tipo de fluido y sus combinaciones sobre el desarrollo de IRA-TRR

Resultados

El efecto de los fluidos administrados ha sido valorado analizando los distintos tipos de fluidos de forma independiente (tablas 6 y 7) y evaluando sus combinaciones más frecuentes (tablas 8 y 9).

Para evaluar el efecto de las distintas familias de fluidos se ha analizado conjuntamente la influencia de la administración de cristaloides balanceados (ringer lactato y ringer acetato), gelatinas (balanceadas y no equilibradas) y coloides (albúmina y gelatinas). Para evaluar la influencia del grupo de fluido se ha seguido la clasificación utilizada por Raghunathan KL y cols [Raghunathan KL y cols, 2015]: 1) administración exclusivamente de SSN 2) administración de SSN más balanceado, 3) administración de SSN más coloide 4) administración de los tres fluidos (SSN, balanceados y coloides), y por último 5) no administración de SSN.

-Influencia del tipo fluido y sus combinaciones en el desarrollo IRA-TRR precoz

Al evaluar el efecto de cada tipo de fluido de manera individual sobre el evento precoz (tabla 6) no se observó que la administración concreta de ningún tipo de fluido aumentase el riesgo de desarrollo IRA-TRR precoz de manera significativa, excepto el SSN, que lo redujo de forma significativa, actuando como un potente factor de protección (OR 0,25 IC 95% (0,11-0,56)).

En relación al análisis por familias de fluidos (cristaloides balanceados, gelatinas o coloides) tampoco se observó ninguna asociación significativa.

-Influencia del tipo fluido y sus combinaciones en el desarrollo de IRA-TRR tardía

Resultados similares se han obtenido al evaluar el desarrollo de IRA-TRR tardía (tabla 7), es decir, después de las primeras 24 horas de ingreso. En el análisis de la administración de fluidos individuales, la administración de SSN actuó de nuevo como un factor protector reduciendo en un 62% el riesgo de desarrollar IRA-TRR tardía (OR 0,38 IC 95% (0,17-0,84)). Sin embargo, para ninguna del resto de las exposiciones analizadas (tipo de fluido individual, familia de fluidos o el análisis de la administración de sustancia buffer) no se encontró asociación.

-Influencia del grupo de fluido en el desarrollo de IRA-TRR precoz

Al evaluar el efecto del grupo de fluido sobre el desarrollo de IRA-TRR precoz (tabla 8), ninguna de las combinaciones de SSN con el resto de fluidos analizados mostró una asociación estadísticamente significativa.

Por el contrario, en el grupo de pacientes que no recibieron SSN, el riesgo de desarrollar IRA-TRR dentro de las primeras 24 horas de ingreso se multiplicó por 4,42 (tomando como referencia los pacientes que recibieron solo SSN).

-Influencia del grupo de fluido en el desarrollo de IRA-TRR tardía

En el caso del desarrollo de IRA-TRR tardía (tabla 9), se observaron resultados similares a los expuestos en IRA-TRR precoz. En el grupo que no recibió SSN el riesgo de IRA-TRR tardía se multiplicó por 3,4 (OR 3,42 IC 95% (1,45-8,09)), pero no se observó una asociación significativa con ninguna de las combinaciones de fluidos analizadas.

5.2.3. Influencia de variables relacionadas con el cloro

Para evaluar la relación de las diferentes variables relacionadas con el cloro con el desarrollo de IRA-TRR precoz (tabla 10) se analiza el delta de cloro, la carga de cloro, el desarrollo de hipercloremia (cloro > 110 mEq/L durante las primeras 24 horas de ingreso) y por último, la clasificación de los pacientes según el valor de cloro al ingreso (hipercloremia: $Cl_0 \geq 110$ mEq/L; normocloremia: $Cl_0 101-109$ mEq/L; hipocloremia: $Cl_0 \leq 100$ mEq/L).

-Influencia de las variables relacionadas con el cloro en el desarrollo de IRA-TRR precoz

Análisis del delta de cloro

El nivel de delta cloro se categorizó en base a los cuartiles de su distribución en: primer cuartil para niveles menores o iguales a -1 mEq, el segundo cuartil entre -1 mEq y ≤ 2 mEq, el tercer cuartil entre 2 mEq y ≤ 4 mEq y por último el cuarto cuartil incluye a aquellos pacientes con un delta de cloro > 4 mEq.

Al evaluar la influencia del delta de cloro en el desarrollo de IRA-TRR de manera precoz, ninguno de los cuartiles presentó asociación con la IRA-TRR precoz.

Análisis de la carga de cloro

Para el análisis del efecto de la carga del cloro sobre el desarrollo de IRA-TRR precoz, se ha mantenido la subdivisión de la población de estudio en función del cuartil en los siguientes 4 grupos: cuartil 1 con valores de cloro por debajo de 154 mEq, cuartil 2 con valores de cloro entre $154-214$ mEq, cuartil 3 con valores de cloro entre $214-390,9$ mEq y por último cuartil 4 con valores de cloro por encima de $390,9$ mEq.

Resultados

Al igual que en el caso del delta cloro, tampoco se observó una asociación significativa entre la carga de cloro administrada a los pacientes y el desarrollo de IRA-TRR precoz.

Análisis de la hipercloremia

En relación al desarrollo de hipercloremia durante las primeras 24 horas de ingreso, 13 de 58 casos y 74 de 161 controles presentaron hipercloremia, comportándose este factor como un potente protector frente al desarrollo de IRA-TRR precoz (0,27 IC 95% (0,12-0,63)).

Análisis del cloro al ingreso

En relación al valor de cloro al ingreso, 8 casos presentaban hipocloremia ($Cl_0 \leq 100$ mEq/L), 26 normocloremia (Cl_0 101-109 mEq/L) y 7 hipercloremia ($Cl_0 \geq 110$ mEq/L); mientras que 18 controles presentaban hipocloremia, 73 normocloremia y 7 hipercloremia. En este caso, no se ha encontrado asociación significativa entre la presencia de hipercloremia al ingreso y el desarrollo de IRA-TRR respecto a los pacientes que presentaban valores normales o bajos de cloro.

- Influencia de las variables relacionadas con el cloro en el desarrollo de IRA-TRR tardía.

Por último, en el análisis de la influencia de las diferentes variables relacionadas con el cloro (delta cloro, carga cloro, desarrollo de hipercloremia y análisis de cloro al ingreso) sobre el desarrollo de IRA-TRR tardía (tabla 11), es decir tras 24 horas de ingreso, tampoco se objetivó ninguna relación estadísticamente significativa.

6. Discusion

Discusión

Se entiende por reanimación con fluidos o fluidoterapia, el aporte de sueros a un paciente con la finalidad de conseguir una situación de estabilidad, ya sea en el medio interno o en el perfil hemodinámico. De hecho, la fluidoterapia es una de las intervenciones más comunes en el ámbito hospitalario. No obstante, y a pesar del uso rutinario de los fluidos en nuestro medio, el debate relacionado con los volúmenes y las combinaciones de sueros administrados es un tema en continua evolución. La selección y uso de fluidos endovenosos, debería basarse en principios fisiológicos relativos a los constituyentes de los mismos; sin embargo, existe una marcada variación entre clínicos, instituciones y países, y aquellas cuestiones tales como el tipo, la dosis y el tiempo de administración de los fluidos endovenosos continúan sin determinarse [Myburgh JA y cols, 2013; Myburgh JA, 2015; Malbrain MLNG y cols, 2018].

En este contexto, la literatura médica propone al menos dos probables hipótesis que relacionan la fluidoterapia en la reanimación del enfermo grave con el posterior desarrollo de insuficiencia renal aguda y el uso de terapias de reemplazo renal (IRA-TRR) como tratamiento de la misma: por un lado, la hipercloremia desencadenada por el uso de fluidos con alto contenido en cloro y, por otro, el exceso de fluidos utilizados (balance hídrico positivo o sobrecarga hídrica). No obstante, tampoco se puede descartar que exista una relación entre ambas variables, y que una de ellas se comporte como factor de confusión o como modificador del efecto de la otra sobre el desarrollo de IRA-TRR [Yunos y cols, 2012; Young y cols, 2015; Wang y cols, 2015; González-Castro y cols, 2016].

Nuestro estudio intenta explorar, de forma específica y original, la influencia de la fluidoterapia administrada en las primeras 24 horas de ingreso en UCI sobre la IRA-TRR.

6.1. Discusión de la metodología de estudio

6.1.1. Diseño del estudio: debilidades y fortalezas

Para alcanzar los objetivos planteados se ha diseñado un estudio de casos y controles. Este tipo de diseño permite el análisis simultáneo de varios factores de riesgo de un único efecto que define la condición de caso. Entre sus ventajas destaca que requiere un menor tamaño muestral y por tanto menos costes y menos tiempo de realización que un diseño de cohortes prospectivo. Sin embargo, este tipo de diseño está más afectado por la introducción de sesgos. Repasaremos a continuación los principales errores sistemáticos que pueden introducirse en un estudio de casos y controles y las medidas adoptadas en nuestro estudio para intentar evitarlos.

Comenzando por la selección de la población de estudio, los diseños de casos y controles se ven frecuentemente amenazados por tres tipos de sesgos de selección:

- 1) Sesgo de Neyman o de supervivencia: se produce cuando se incluyen en el estudio casos prevalentes y la exposición evaluada es un factor pronóstico (influye en la duración de la enfermedad). En nuestro estudio la propia condición de caso (desarrollo de evento agudo) garantiza la inclusión de casos incidentes, evitando la introducción de este tipo de sesgo.
- 2) Sesgo de Berkson: es un problema frecuente en estudios de base secundaria (hospitalaria) que se produce cuando la probabilidad de ingresar depende de la exposición y es diferente en casos y en controles. Dado que nuestros resultados pretenden ser extrapolados a la población de pacientes ingresados en UCI (y no a la población general), la selección de controles ingresados en dichas unidades representa adecuadamente la base poblacional de la que proceden los casos, evitando la introducción de un potencial sesgo de Berkson.

- 3) Sesgo de inclusión-exclusión: se produce cuando se aplican distintos criterios de inclusión-exclusión en casos y controles. En este trabajo la única condición que diferencia ambos grupos es el desarrollo de IRA-TRR que define el diagnóstico de caso.

Respecto a los sesgos de información, el principal problema de información en un estudio de casos y controles deriva de la recogida de información retrospectiva que puede estar afectada por la memoria del entrevistado. Sin embargo, en este trabajo el uso de información registrada de forma prospectiva en la historia clínica de los participantes evita la introducción de un posible sesgo de memoria. De igual modo, al tratarse de información previamente registrada se evita un posible sesgo del entrevistador derivado del conocimiento de la condición de caso o control.

Por último, para controlar la heterogeneidad en la distribución de enfermos sépticos y enfermos con insuficiencia renal crónica, se han incluido ambas variables como variables de ajuste en el análisis de regresión. Además, se ha realizado emparejamiento por APACHE-II homogeneizando la muestra de enfermos y controlando su efecto confusor.

6.1.2. Selección de la población a estudio

En este trabajo han sido incluidos exclusivamente pacientes que a las 24 horas de ingreso en UCI presentaban cinética de la creatinina 0 [Waikar S y cols, 2009]. Para el diagnóstico de IRA, clásicamente se ha utilizado el incremento del valor de la creatinina y la oliguria (que han servido como parámetros para construir los modelos de clasificación de IRA) y más recientemente han surgido diferentes biomarcadores para la detección temprana de IRA. Sin embargo, no existe actualmente consenso respecto al predictor ideal de desarrollo de IRA, dado que cada uno ellos, presenta sus limitaciones. Por un lado, la

concentración sérica de creatinina no es un marcador sensible ni precoz de disfunción renal, ya que se requiere una disminución de al menos el 50% del filtrado glomerular para que se detecte un incremento en su concentración sérica. Además, dicha concentración no depende únicamente del filtrado glomerular, sino también de otras variables, como la masa muscular, que habitualmente se halla disminuida en los pacientes críticos; la función hepática, responsable de su metabolismo y el volumen de distribución (frecuentemente aumentado en condiciones de respuesta inflamatoria sistémica, edad, sexo, dieta, metabolismo muscular, medicación e hidratación). Por otro lado, los biomarcadores en general, carecen de especificidad [Seijas y cols, 2014]. En este contexto, Waikar y Bonventre propusieron en 2009 una clasificación novedosa basada en la cinética de la creatinina, teniendo en cuenta el tiempo de incremento de la creatinina sérica y el valor de ésta en términos absolutos, conociéndose esto como cinética de la creatinina [Waikar S y cols, 2009]. De esta manera, los pacientes pertenecientes al grupo de la cinética de la creatinina 0 (un incremento del valor absoluto de la creatinina sérica por debajo de 0,3 mg/dl) presentaban una función renal normal en las 24 horas posteriores al ingreso.

6.1.3. Período de exposición a estudio

La selección de las primeras 24 horas, como periodo de exposición a estudio, se basa en el hecho de que el rescate con fluidos dentro del proceso de reanimación de los enfermos críticos se produce en estas primeras horas. Además, dada la variabilidad en el tipo y en el volumen de fluidos utilizados durante el rescate, esta fase puede considerarse, razonablemente, la más apropiada para evaluar los posibles efectos deletéreos que de la fluidoterapia se pudieran derivar [Malbrain MLNG y cols, 2018].

6.1.4. Criterios de identificación del evento a estudio

Aunque no hay consenso sobre las indicaciones exactas para el inicio de TRR, si lo hay respecto a que los pacientes con IRA grave deben ser tratados con TRR. Por lo tanto, no hay recomendaciones sobre el momento de inicio de la TRR más allá de las definidas por los criterios convencionales que se aplican a los pacientes con insuficiencia renal crónica (Kellum JA, 2002). Por ello, para definir el desenlace a estudio (IRA-TRR), se aplicaron los criterios clásicos utilizados en la mayoría de los estudios y en concreto en el *Randomised Evaluation of Normal vs Augmented Level (RENAL) Replacement Therapy* [Finfer S y cols, 2009], de forma que debía cumplirse al menos uno de los siguientes criterios fisiológicos de IRA: diuresis < 100 ml/6 h; concentración de potasio sérico $> 6,5$ mmol/l; pH $< 7,2$; concentración de urea en suero > 70 mg/dl; concentración de creatinina sérica $> 3,4$ mg/dl; y edema de algún órgano clínicamente significativo en el contexto de la IRA.

6.2. Discusión de los resultados

6.2.1. Balance hídrico y su asociación con IRA-TRR

Los datos de nuestro estudio reflejan que la cantidad media de volumen administrado a los enfermos de la muestra se situó en torno a 3 L (2703,1 (DE: 2957,4), siendo la mediana del balance hídrico administrado de 2 L (2200 L IC95% (2000 – 2693,7)). Los pacientes que desarrollaron IRA-TRR presentaron un balance hídrico significativamente mayor que los controles (3663,9 L (DE: 3164,8) vs 1951,1 L (DE: 2552,0), aumentando el riesgo de desarrollar IRA-TRR entre un 10-13 % por cada 500 ml de balance hídrico positivo.

Nuestros resultados parecen estar en consonancia con la bibliografía de las últimas décadas, en la cual se encuentran distintos estudios que establecen una asociación independiente entre el balance hídrico positivo y el desarrollo de IRA-TRR y mortalidad

[Bouchard J y cols, 2009; Wiedemann HP y cols, 2006; Grams ME y cols, 2011; Hjortrup PB y cols, 2016; Fülöp T y cols, 2010; Heung M y cols, 2012; Payen D y cols, 2008].

En este sentido, Bouchard y cols [Bouchard J y cols, 2009], mediante un estudio observacional, multicéntrico y prospectivo, después de reclutar un total de 618 pacientes encontraron que el porcentaje de acumulación de fluidos al diagnóstico de IRA fue menor en supervivientes que en no supervivientes (4,9 % (DE:8,4) versus 7,1 % (DE: 9,1) $p=0.01$). Además, en aquellos pacientes que precisaron TRR, los supervivientes tuvieron menos porcentaje de balance hídrico positivo al inicio de la diálisis comparado con los no supervivientes (8,8% versus 14,2%; $p < 0,001$). Del mismo modo, al analizar la mortalidad fue significativamente mayor a los 30 días (37% versus 25%; $p < 0.02$) y al alta hospitalaria (48 % versus 35 %; $p<0,01$) en aquellos enfermos que presentaban sobrecarga hídrica (definida como un incremento de más del 10 % de su peso corporal inicial).

El estudio FACCT (*Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury*) aporta resultados similares. Dicho trabajo, diseñado para comparar los efectos de la aplicación de una estrategia conservadora o liberal de fluidoterapia en pacientes con daño pulmonar agudo, objetivó que el porcentaje de pacientes que precisaron TRR fue mayor en el grupo de la estrategia liberal frente a la estrategia restrictiva (14% versus 10%; $p = 0,06$). Los pacientes pertenecientes al grupo de la estrategia liberal recibieron en las primeras 24 horas, $2529,5 \pm 148,99$ ml [Wiedemann HP y cols, 2006].

Por otra parte Grams y colaboradores [Grams ME y cols , 2011], a partir del estudio FACCT, reclutaron 306 pacientes que habían desarrollado IRA durante el ingreso. Los participantes fueron asignados al azar a un protocolo de fluidoterapia liberal o restrictiva. Como era esperable, los 169 pacientes asignados a la estrategia conservadora

recibieron menos volumen (0,9 L/día versus 2,2 L/día, $p < 0,001$), siendo el balance hídrico al final del periodo de estudio de 3,7 L versus 10,2 L ($p < 0,001$) respectivamente. En este trabajo los pacientes asignados al grupo de fluidoterapia liberal, precisó de más TRR (32,1 % versus 26,6 %) dentro de los 7 días de ingreso. Con estos datos, los autores concluyeron que existía una fuerte asociación entre el balance hídrico y la necesidad de uso de TRR en los pacientes con IRA.

Más recientemente, dentro del mismo campo de investigación, el estudio CLASSIC (*Restricting volumes of resuscitation fluid in adults with septic shock after initial management*), mostró que en pacientes con shock séptico, la aplicación de protocolos de fluidoterapia restrictiva respecto al protocolo habitual protegía frente al empeoramiento de la función renal (en protocolo habitual 54 % frente al protocolo restrictivo 37 %, OR 0,46 IC 95% (0,23-0,92); $p = 0,03$). En aquellos pacientes asignados al grupo de la fluidoterapia restrictiva el balance hídrico fue menor que en los asignados al protocolo habitual (1,2 L frente 1,4 L) [Hjortrup PB y cols, 2016].

Por otra parte, dentro del abanico de estudios que analiza la asociación entre el balance hídrico y el desarrollo de IRA-TRR, los estudios de Fülöp y Heung [Fülöp T y cols, 2010; Heung M y cols, 2012] identificaron la sobrecarga hídrica como un factor pronóstico de supervivencia. Además, el estudio de Heung y colaboradores [Heung M y cols, 2012] permitió predecir la recuperación de la función renal de los pacientes. Dicha conclusión se obtuvo después de analizar retrospectivamente una cohorte de 170 pacientes, en la cual se objetivó la recuperación de la función renal durante el primer año en el 35,9 % de los enfermos de la muestra estudiada. Es importante destacar que los pacientes con recuperación completa de la función renal presentaron menor porcentaje de sobrecarga hídrica al inicio de la TRR que los que no se recuperaron (3,5 % versus 9,3%; $p = 0,004$). Apoyados en estos datos, los autores concluyeron que la presencia de balance

hídrico positivo al inicio de la TRR en pacientes con IRA, era un predictor de la ausencia de recuperación de la función renal en estos pacientes.

Otro ejemplo de la asociación estudiada, relevante por el tamaño muestral del trabajo, lo encontramos en el estudio de Payen y colaboradores a partir de la muestra analizada en el ensayo *SOAP (Sepsis in European intensive care units)*, estudio multicéntrico europeo con 3147 pacientes. Se encontró que un 36 % de los ingresos en UCI desarrollaban IRA en algún momento de su ingreso. Además, el balance hídrico medio a las 24 horas fue significativamente mayor, tanto en pacientes oligúricos ($0,62 \pm 1,33$ versus $0,27 \pm 1,23$ L; $p < 0,01$) como en aquellos tratados con TRR ($0,60 \pm 1,5$ versus $0,39 \pm 1,21$ L). Por otra parte, las tasas de mortalidad a los 60 días fueron también significativamente más altas en ambos grupos (39,6 % frente a 32,1 %; $P < 0,01$ y 49,5 % frente a 31,2 % $P < 0,01$) [Payen D y cols, 2008].

En resumen, en concordancia con los resultados obtenidos en nuestro trabajo, los estudios descritos previamente relacionan el desarrollo de IRA-TRR con un balance hídrico en exceso, como consecuencia, en la mayoría de los casos, de la aplicación de protocolos de fluidoterapia.

Sin embargo, un ensayo clínico publicado recientemente, arroja resultados discrepantes [Myles PS y cols, 2018]. En este estudio se aleatorizaron 3000 pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor, 1490 fueron asignados a un protocolo de fluidoterapia restrictiva (recibiendo de media 3,7 L de volumen) mientras que 1493 recibieron fluidoterapia liberal (con una media de 6,1 L) ambos en las primeras 24 horas tras la cirugía. Tras el seguimiento se observó el desarrollo de IRA en un 8,6 % de los pacientes en la rama de fluidoterapia restrictiva frente al 5,0 % en la de fluidoterapia liberal.

La valoración efectuada de la evidencia científica existente en esta materia, se sustenta desde un punto de vista fisiopatológico, al entender como objetivo de la resucitación con fluidos restaurar un estado de volemia fisiológico, que permita el aumento del retorno venoso y del gasto cardiaco, para asegurar la correcta perfusión tisular y función del organismo [Guyton AC y cols, 1951; Peters J y cols, 2001; Gelman S, 2008; Marik PE y cols, 2011]. Sin embargo, está descrito en la literatura médica que menos de la mitad de los pacientes que están hemodinámicamente inestables responderán a la reposición de la volemia (definida como un aumento del 10-15 % del gasto cardiaco). Además, son conocidos los efectos adversos de la sobrecarga hídrica, produciendo deterioro de la difusión de oxígeno y metabolitos, distorsión de la arquitectura tisular, obstrucción al flujo sanguíneo capilar y drenaje linfático. Así se desarrolla una alteración de las uniones intercelulares que podría conducir progresivamente a la disfunción orgánica, en general por edema cerebral, miocárdico, pulmonar, renal, hepático, intestinal y tisular [Claire-Del Granado R y cols, 2016].

Al margen de las consideraciones discutidas en la asociación existente entre el balance hídrico y la IRA-TRR, parece evidente que existe un punto de inflexión importante en el manejo fluidoterápico de los pacientes críticos ingresados en la UCI. En el año 2001 el trabajo de Rivers y colaboradores puede ser considerado este punto de inflexión. En este trabajo, con el objetivo de optimizar el tratamiento fluidoterápico durante la reanimación del paciente con shock séptico, se estableció la denominada fluidoterapia guiada por objetivos o *Early Goal Directed Therapy* (EGDT). A los pacientes incluidos en la estrategia guiada por objetivos, se les administraba durante las primeras 6 horas de tratamiento 5 L de volumen (13,4 L las primeras 72 horas) frente a los que eran sometidos a los cuidados habituales, a los que se administraba 3,5 L. Al final del seguimiento, los pacientes del primer grupo (EGDT) presentaron menor mortalidad

intrahospitalaria (31 % versus 47 %) [Rivers E y cols, 2001]. Estos datos, introdujeron un nuevo paradigma en el manejo de los fluidos en el paciente grave.

Posteriormente fueron publicados distintos estudios que apoyaban los resultados obtenidos por Rivers. Por ejemplo, en 2006 un estudio prospectivo de cohortes comparó, la aplicación de un protocolo EGDT en el tratamiento del paciente con shock séptico frente los cuidados habituales, objetivando, que la implementación de este protocolo suponía administrar más volumen (4 L versus 2,5 L; $p = 0.001$), lo cual se asoció a una menor mortalidad hospitalaria (20,3 % versus 29,4 %) [Shapiro NI y cols, 2006]. En la misma línea se sitúan los resultados publicados ese mismo año por Trzeciak y colaboradores, y Micek y colaboradores. [Trzeciak S y cols, 2006; Micek ST y cols, 2006]. Tres años más tarde, el estudio llevado a cabo por Puskarich y cols, continuó obteniendo resultados similares, es decir, con la aplicación de EGDT en el tratamiento del shock séptico se administran mayores volúmenes en comparación con la ausencia de la implementación del protocolo (2,3 L versus 4,1 L) resultando además en una disminución de la mortalidad (27 % versus 17 %) [Puskarich MA y cols, 2009].

A raíz de estos trabajos y debido a la progresiva concienciación existente entre los profesionales de la relevancia de la instauración precoz del tratamiento apropiado en esta patología, aparecen iniciativas como *Surviving Sepsis Campaign* que promueven dichas medidas, recomendando una reanimación fluidoterápica agresiva las primeras horas y difundiendo de manera global las recomendaciones del trabajo de Rivers [Dellinger RP y cols, 2013].

Sin embargo, diez años más tarde del estudio de Rivers, tres grandes ensayos internacionales multicéntricos: PROCESS (*A randomized trial of protocol-based care for early septic shock*), ARISE (*Goal-directed resuscitation for patients with early septic*

shock) y PROMISE (*Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock*) [Yealy DM y cols, 2014; Peake SL y cols, 2014; Mouncey PR y cols, 2015] objetivaron que la mortalidad no mejoraba entre aquellos pacientes que recibían EGDT frente a los que no la recibían. Además, el PROCESS detectó un aumento de la IRA indicada por la necesidad de TRR en el grupo de la EGDT, aunque en los otros dos estudios no hubo diferencias en cuanto a IRA-TRR al comparar los diferentes grupos. En consonancia con los resultados del PROCESS, nuestro estudio muestra un aumento de riesgo de desarrollo de IRA-TRR asociado al balance hídrico.

Así mismo, al evaluar el efecto de la fluidoterapia en función del tiempo transcurrido hasta la muerte, destacan dos ensayos clínicos ya citados previamente: el FACCT publicado en 2006 [Wiedemann HP y cols, 2006] y más recientemente el CLASSIC, desarrollado en UCIs escandinavas [Hjortrup PB y cols, 2016]. La mortalidad observada a los 60 días en el estudio FACCT fue del 25,5 % en el grupo de la estrategia conservadora (1186,7 ml \pm 151,0 ml) frente al 28,4 % en el grupo de la estrategia liberal (2529,5 ml \pm 148,99 ml) [Wiedemann HP y cols, 2006]. Por su parte el CLASSIC, comprobó una mayor mortalidad a los 90 días en aquellos que recibieron un protocolo de fluidoterapia no restrictiva (41 % frente 33 %, OR 0,71 (0,36-1,40); p=0,32) [Hjortrup PB y cols, 2016].

En la misma línea, el metaanálisis realizado por Malbrain [Malbrain MLNG y cols, 2014], confirma la relación existente entre balance hídrico positivo y mortalidad. Por un lado aquellos pacientes no supervivientes, presentaban más balance hídrico que los supervivientes (6952 ml \pm 5629 ml frente 2449 ml \pm 2965 ml) y en aquellos a los que se les aplicaba una fluidoterapia restrictiva frente liberal la mortalidad descendía de 33,2 % a 24,7 %. Estos resultados son consistentes con los obtenidos ese mismo año en los ensayos PROCESS y ARISE.

Discusión

Por otro lado, al analizar los diferentes estudios publicados, se observa una importante heterogeneidad a la hora de determinar los diferentes tipos de estrategias de fluidoterapia y protocolos a seguir. Al no existir una pauta claramente definida sobre el volumen a administrar en cada tipo de estrategia, las cantidades observadas son muy dispares. A pesar de que en el estudio de Rivers y colaboradores [Rivers E y cols, 2001] los pacientes con una fluidoterapia guiada por objetivos recibieron volúmenes por encima de los 4 L, se han llegado a publicar estudios en los que en la estrategia restrictiva se administran hasta 3,7 L [Myles PS y cols, 2018]. Mientras que en otros trabajos, como por ejemplo, el de Wiedemann y colaboradores, los pacientes pertenecientes al grupo de la estrategia liberal recibieron en las primeras 24 horas, en torno a 2,5 L [Wiedemann HP y cols, 2006]. Aunque el perfil del paciente varía entre estudios, estas diferencias no justifican las discrepancias observadas. Todo ello hace que la comparabilidad de los resultados se vea comprometida.

En este sentido, resulta relevante que aunque las versiones previas de las guías de la campaña Surviving Sepsis *Campaing*, basadas en el protocolo de Rivers [Rivers E, 2001], indicaban una reanimación protocolizada y cuantitativa, conocida como tratamiento guiado por objetivos (administrando aproximadamente 5 L durante las primeras 6 horas y 13 L los 3 primeros días de ingreso), las últimas guías de esta campaña [Dellinger RP y cols, 2012; Rhodes A y col, 2017] y la guía NICE [Scales K y cols, 2014] introducen un cambio importante. La recomendación actual es que la reanimación inicial comience infundiendo 30 ml/kg de cristaloides dentro de las primeras 3 horas.

En resumen, a pesar del elevado número de estudios publicados, el volumen de fluidos a administrar en el paciente crítico para evitar el desarrollo de IRA y empleo de TRR sigue estando en continuo debate. Los resultados previamente descritos apoyan que la reanimación fluidoterápica del paciente en UCI deba realizarse de manera cautelosa;

sin embargo es difícil establecer un nivel de volumen óptimo que permita favorecer una restauración del volumen intravascular y perfusión tisular y orgánica adecuadas, evitando a su vez todos los efectos deletéreos previamente descritos.

En nuestro estudio, tanto la administración de SSN como el desarrollo de hipercloremia en las primeras 24 horas, constituyen factores modificadores del efecto que presenta el balance hídrico positivo sobre el desarrollo de IRA-TRR. En los pacientes que recibieron solo SSN, el riesgo de IRA-TRR por cada 500 ml de balance hídrico pasó del 13 % al 18 %. Por su parte, en el subgrupo con hipercloremia aumentó el riesgo de IRA-TRR a un 22 %. Estos resultados son consistentes con los publicados por Neyra y colaboradores en 2015 mostrando que los pacientes con hipercloremia ($Cl > 110 \text{ mEq/L}$) presentaban más IRA (61,1 % frente 57 %) y a su vez más balance hídrico positivo (5,4 L frente 3,3 L) en comparación con aquellos pacientes que no presentaban hipercloremia [Neyra JA y cols, 2015].

6.2.2. Tipo de fluido, grupo de fluido y sus combinaciones y su asociación con IRA-TRR

Al evaluar la influencia del tipo de fluido infundido en las primeras 24 horas de estancia en UCI, el SSN presentó un efecto protector frente al desarrollo de IRA-TRR en la cohorte de enfermos estudiada.

Por otro lado, no se evidenció ningún tipo de asociación entre el resto de fluidos y las diferentes combinaciones de los mismos y el efecto IRA-TRR.

Para el estudio de las diferentes asociaciones de sueros, en la agrupación de los mismos se siguió el patrón de combinaciones propuesto por Raghunathan y colaboradores [Raghunathan K y cols, 2015], quedando definidos 4 posibles grupos: (1) enfermos que

solo recibieron SSN, (2) los que recibieron SSN más coloide, (3) los que recibieron SSN y otro cristaloiide balanceado; y (4) los que recibieron los tres tipos de fluidos. Los pacientes que no recibieron SSN tuvieron mayor probabilidad de desarrollar IRA-TRR (tomando como referencia a los que recibieron exclusivamente SSN), no observándose asociación con ninguna de las demás combinaciones evaluadas.

Nuestros resultados difieren en gran medida con la literatura médica existente al respecto.

En primer lugar parece obligado comparar nuestros datos con los ofrecidos en el trabajo de Rhagunhatan y colaboradores [Raghunathan K y cols, 2015]. Dicho estudio analizó de forma retrospectiva una cohorte de 60734 pacientes adultos con diagnóstico de sepsis al ingreso en 360 UCIs de EEUU, estableciendo como efecto a estudiar la mortalidad de sus pacientes. Se objetivó una mayor mortalidad en el grupo de SSN que en el grupo tratado conjuntamente con SSN y cristaloiide balanceado (20 % frente 17,69 %). Mientras que, la mortalidad fue similar entre el grupo del SSN exclusivamente y en el grupo del SSN y coloide. Se podría concluir de los resultados presentados, que aquellos pacientes resucitados en una situación de sepsis, en los que se prescribía una solución balanceada en la combinación de fluidos de reanimación, sobrevivían más respecto al resto de grupos en los que no se encontraban soluciones equilibradas en su tratamiento fluidoterápica.

Centrando la discusión en el tipo de fluido y su asociación con IRA-TRR, es obligada la mención y la comparación de nuestros resultados con el estudio de Yunos y colaboradores [Yunos NM y cols, 2012]. Este estudio, diseñado para evaluar la influencia del contenido de cloro en la fluidoterapia y el desarrollo de IRA-TRR, comparaba una estrategia entendida como “cloro liberal”, en la cual los sueros administrados presentaba

cargas de cloruro relativamente altas respecto a la concentración en plasma frente a otra estrategia “cloro restrictiva” con niveles de cloro más parecidos al plasma. Dichas estrategias eran utilizadas en diferentes periodos de tiempo: entre febrero y agosto de 2008 (periodo control) se instauró el protocolo cloro-liberal, desde agosto de 2008 hasta febrero de 2009, se consideró tiempo libre de protocolo y, finalmente, desde febrero de 2009 hasta agosto de 2009 (periodo de intervención), se instauró un protocolo cloro-restrictivo. Después de evaluar a más de 700 enfermos en cada uno de los periodos, se concluyó que la aplicación de un protocolo cloro restrictivo ocasionaba menor IRA y menor necesidad TRR, cuando se comparaba con un protocolo cloro liberal.

Ese mismo año, se publican otros estudios, que obtuvieron resultados similares al de Yunos. Por ejemplo, Shaw y colaboradores desarrollaron un estudio de cohortes retrospectivas, en el que encontraron mayor riesgo de complicaciones, en concreto de IRA-TRR, en aquellos pacientes que recibieron SSN frente a los que recibieron soluciones balanceadas [Shaw AD y cols, 2012].

Así mismo, se han ido publicando distintos trabajos con el objetivo de evaluar los efectos renales de la administración de una solución rica en cloro (SSN), en comparación con soluciones balanceadas bien con acetato [Chua HR y cols, 2012; Kim SY y cols, 2013; Young JB y cols, 2014] o bien con lactato [Van Zyl DG y cols, 2012; Cieza JA y cols, 2013] encontrando todos ellos resultados más favorables en los pacientes que recibieron soluciones balanceadas. Por ejemplo, Chua y colaboradores [Chua HR y cols, 2012] en un estudio multicéntrico, en pacientes con cetoacidosis diabética compararon la fluidoterapia con SSN con el uso de cristaloide balanceado con acetato, encontrando que los pacientes resucitados con un cristaloide balanceado con acetato tuvieron una resolución inicial más rápida de la acidosis metabólica y menos hipercloremia que aquellos en los que se administró SSN.

En el año 2015, se publica un metaanálisis comparando los tratamientos cloro-liberales (SSN) frente a los cloro restrictivos (diferentes cristaloideos balanceados) que concluye que el empleo de una estrategia cloro liberal en la reanimación de enfermos críticos y en el período perioperatorio se asocia al desarrollo de hipercloremia, acidosis metabólica e IRA, sin tener asociación con la mortalidad [Krajewski y cols, 2015].

Sin embargo, en consonancia con nuestros resultados, los ensayos clínicos SPLIT (*Effect of a buffered crystalloid solution vs saline on acute kidney injury among patients in the intensive care unit*) y SALT (*Balanced Crystalloids versus Saline in the Intensive Care Unit*) no han podido apoyar la hipótesis de que el empleo de una estrategia de fluidoterapia cloro liberal se relaciona con peores resultados en términos de IRA-TRR. El estudio SPLIT [Young P y cols, 2015], un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, realizado en 4 UCIs neozelandesas en 2014, tenía como objetivo primario comparar el efecto sobre la función renal, medido por la escala RIFLE, de un cristaloiide balanceado con acetato frente al SSN. Fueron asignados 1067 pacientes al brazo de cristaloiide balanceado y 1025 en el grupo de SSN. En el grupo del cristaloiide balanceado con acetato, el 9,6 % de los enfermos desarrolló IRA a los 90 días del seguimiento, frente al 9,2 % del grupo de SSN. Del mismo modo, tampoco se encontraron diferencias en cuanto a la necesidad de utilizar TRR. Los autores concluyeron que el uso de cristaloideos balanceados con acetato no reduce el riesgo de desarrollar IRA frente al uso de SSN en los enfermos ingresados en UCI [Young P y cols, 2015]. En la misma línea, el estudio SALT [Semler MW y cols, 2017] tampoco encontró diferencias en cuanto a mortalidad, disfunción renal persistente y uso de TRR a los 30 días entre la administración de SSN y la de cristaloideos balanceados (con acetato o lactato). Ambos estudios, SALT y SPLIT, utilizaron poblaciones similares a las que se administraron pequeñas cantidades de volumen de cristaloideos (1,5 L en SALT frente 2 L en SPLIT).

Sin embargo, en los últimos años se han publicado críticas a algunos aspectos metodológicos del estudio SPLIT [Shaw AD y cols., 2014, González-Castro A y cols, 2016] como son la selección de la población de estudio, la escasa exposición a fluidos de la muestra estudiada (sólo 2 L de fluido durante el ingreso en UCI) y el uso de la escala RIFLE para la medición de la función renal. No obstante, los volúmenes de fluido infundidos en nuestro estudio pueden considerarse bajos, al igual que sucedía en el SPLIT. El estudio SPLIT comparaba enfermos con una administración de 1105 ml de SSN en las primeras 24 horas con pacientes que recibían 1152 ml de otro cristaloides balanceado, mientras que en nuestro trabajo fueron administradas cantidades discretamente superiores (1710,3 ml \pm 1414,9 ml de SSN de media en los controles y 1533,4 ml \pm 1500,4 ml en los casos en las primeras 24 horas de ingreso en UCI). Una interpretación de estos resultados podría ser que la administración de entre 1 y 2 L de SSN no aumentaría el riesgo de IRA en comparación con otros fluidos. En otras palabras, que serían sólo grandes volúmenes de SSN los que desencadenarían el mecanismo propuesto de nefrotoxicidad.

Por último, en 2017 se publicó el estudio SMART (*Balanced Crystalloids versus Saline in NonCritically Ill Adults*) [Semler MW y cols, 2018], un ensayo clínico aleatorizado cruzado desarrollado en 15802 pacientes de 5 UCIs americanas que comparaba el uso de SSN frente a cristaloides balanceados. El desenlace primario fue el desarrollo de un score compuesto MAKE-30 (eventos renales adversos mayores, muerte intrahospitalaria, terapia de reemplazo renal o la disfunción renal dentro de los 30 primeros días de ingreso en la UCI). Este desenlace estuvo presente en el 14,3 % de los pacientes del grupo de sueros balanceados frente al 15,4 % del grupo con SSN (p=0,04), obteniendo una OR ajustada, a favor de los fluidos equilibrados del 0,91 (IC 95 %: 0,82-

0,99). En este caso, la diferencia entre los brazos fue consecuencia de la mayor mortalidad hospitalaria en el grupo del SSN (11,1 % frente al 10,3 %; $p=0,06$).

Por todo lo expuesto, en la actualidad existen nuevas tendencias respecto a las cuestiones derivadas del tipo de fluido a administrar en aquellos pacientes que requieran de una fluidoterapia intensiva. En los últimos años, ha ido cobrando fuerza la teoría que presenta la hipercloremia desencadenada por la infusión de fluidos con alto contenido en cloro (fundamentalmente SSN), como una de las principales causas de daño renal desencadenado por la fluidoterapia. Esto ha motivado la aparición de corrientes que abogan por el uso de estrategias de fluidoterapias cloro restrictivas frente a las cloro liberales [González-Castro A y cols, 2016]. Sin embargo, a pesar de que en nuestro estudio, no hemos podido corroborar dicha hipótesis (posiblemente por la heterogeneidad en la distribución de los fluidos utilizados en las diferentes UCIS, así como por el escaso volumen de reanimación infundido en esas primeras 24 horas estudiadas), nuestro grupo de trabajo estableció en un metaanálisis que había un aumento significativo de la mortalidad en UCI asociado al empleo de SSN, en comparación con la administración de cristaloides balanceados, concluyendo que el empleo de SSN en las UCIs debería de realizarse con las precauciones pertinentes [González-Castro A y cols, 2019].

Finalmente, analizaremos la influencia de la administración de coloides sobre el desarrollo de IRA-TRR. El papel de los coloides, no solo radica en los efectos directos de su administración (depósito de partículas de alto peso molecular en el tejido renal), sino también en el contenido de cloro de los fluidos que los vehiculizan. En nuestro estudio, el volumen medio administrado de coloides fue menor en los casos (158,6 ml) que en los controles (185,6 ml). Al evaluar el efecto de los coloides sobre el desarrollo de IRA-TRR, ni la combinación de SSN con los coloides ni los coloides analizados por separado mostraron asociación significativa con el desenlace renal. Estos resultados son

consistentes con los obtenidos en dos estudios previos [Finfer S y cols 2004; Annane D y cols, 2013]. En el estudio SAFE (*A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit*) [Finfer S y cols, 2004] se comparó la administración de albúmina 4 % con la de SSN sin hallarse diferencias significativas en la necesidad de emplear TRR secundario al desarrollo de IRA. En la misma línea, el estudio CRISTAL (*Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock*) [Annane D y cols, 2013], tampoco halló diferencias en la presencia de eventos adversos como el desarrollo de IRA, al comparar la administración de SSN frente coloides.

Por el contrario, otros estudios publicados sí relacionan el uso de coloides con el desarrollo de IRA. El estudio VISEP (*Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis*) tuvo que detenerse tempranamente al objetivarse un aumento tanto de la IRA (34,9 frente 22,8; $p=0,001$) como de la de mortalidad (41 % frente 33,8 %; $p=0,09$) en el grupo del HES en comparación con el grupo de ringer lactato [Brunkhorst FM y cols, 2008]. A su vez, los estudios CHEST (*Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care*) y 6S (*Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis*) comprobaron el aumento de la incidencia de IRA-TRR en el grupo en el que se empleó HES para la reanimación [Myburgh JA y cols, 2012; Perner A y cols, 2012]. No obstante, hay que tener en cuenta que en nuestro estudio en ningún caso se han administrado este tipo de coloides.

6.2.3. Variables relacionadas con el cloro y su asociación con IRA-TRR

En nuestro estudio, no hemos encontrado relación entre el delta cloro o la carga de cloro con el desarrollo de IRA-TRR. Sin embargo, la presencia de hipercloremia

durante las primeras 24 horas de ingreso, se comporta como un potente protector frente al desarrollo de IRA-TRR precoz (OR 0,27; IC 95% (0,12-0,63)).

El análisis comparativo de nuestros resultados con la literatura médica existente al respecto, no nos permite extraer claras conclusiones, debido a la heterogeneidad de resultados propuestos en la misma.

Son numerosos los estudios que en los últimos años no han encontrado asociación entre diferentes variables relacionadas con niveles de cloro (nivel de cloro al ingreso, delta cloro e hipercloremia) y el desarrollo de IRA [Yessayan L y cols, 2017; Verma B y cols, 2016; Oh TK y cols, 2018; Kimura S y cols, 2018]. Así, en 2017 Yessayan y colaboradores [Yessayan L y cols, 2017] valoraron los efectos de la hipercloremia sobre la función renal mediante un estudio retrospectivo. En este trabajo se clasificó a los pacientes en tres subgrupos en función del nivel de cloro (hipercloremia: $Cl_0 \geq 110$ mEq/L; normocloremia: Cl_0 101-109 mEq/L; hipocloremia: $Cl_0 \leq 100$ mEq/L) y se calculó el delta cloro como la diferencia de cloro a las 72 horas de ingreso menos el cloro al ingreso). Al ingreso, el 29 % tenía hipercloremia, el 54 % presentaban normocloremia, y 17 % tenía hipocloremia. Los valores de cloro que registraron al ingreso fueron de 106 mEq/L, similares a los de nuestro trabajo, donde el valor de cloro medio al ingreso se situó en 104 mEq/L tanto en casos como en controles. Al evaluar como desenlace el desarrollo de IRA en las primeras 72 horas de ingreso, no se encontró asociación ni con el cloro al ingreso (OR 0,99; IC 95 % (0,89–1,09)) ni con el delta cloro (OR 1,04; IC 95 % (0,97–1,11)). Finalmente, el riesgo de IRA-TRR tampoco fue diferente en el grupo de hipercloremia respecto a los que presentaron niveles de cloro normales o bajos (OR 0,80; IC 95 % (0,51–1,25)). Hay que destacar, no obstante, que a diferencia de nuestro trabajo, este estudio no tuvo en cuenta el tipo de fluido empleado.

Discusión

En la misma línea se encuentran los resultados de Verma y colaboradores [Verma B y cols, 2016]. En este trabajo se realizó un ensayo multicéntrico para valorar la seguridad del empleo de SSN y cristaloide balanceado con acetato en el proceso de reanimación del paciente crítico, en 3 UCIs mixtas de Australia. Establecieron dos ramas de estudio, en la que 34 pacientes recibieron SSN y 33 cristaloide balanceado con acetato. Evaluaron variables analíticas como el exceso de bases, cambios de los niveles de creatinina e hipercloremia, y estudiaron el desarrollo de IRA. Los resultados no objetivaron diferencias significativas en los valores de exceso de bases o en el valor pico de la creatinina cuando se administraba un fluido u otro. Sin embargo, sí encontraron un aumento de la cloremia (mediana, 111 mmol/L frente 108 mmol/L) en el grupo que recibió SSN, pero al igual que sucede con los resultados de nuestro estudio, no pudieron relacionar dicha hipercloremia con el desarrollo de IRA.

Por último, tampoco en los estudios de Oh y colaboradores [Oh TK y cols, 2018] y Kimura y colaboradores [Kimura S y cols, 2018] se obtuvo asociación con el desarrollo de IRA, si bien en ambos casos no se especifica el tipo de fluidoterapia empleada. Así, Oh Tak Kyu y colaboradores, analizaron una cohorte retrospectiva de pacientes ingresados en una UCI quirúrgica con el objetivo de establecer si la hipercloremia o el aumento en los niveles de cloro se relacionaba con el desarrollo de IRA durante el posoperatorio inmediato (hipercloremia >110 mmol/L en los 3 primeros días de ingreso). Se incluyeron 7991 pacientes, de los cuales un 23,5 % desarrolló hipercloremia y un 14,9 % desarrolló IRA. Sin embargo, en este estudio tampoco se encontró asociación entre ambas variables (OR 1,09; IC 95 % 0,80–1,49; p=0,571) [Oh TK y cols, 2018]. En el mismo año, en una cohorte pediátrica quirúrgica, Kimura S y colaboradores [Kimura S y cols 2018] obtuvo resultados semejantes. De los 521 pacientes analizados, aproximadamente el 90 % presentaron hipercloremia durante las 48 horas posteriores a la

cirugía y aproximadamente un 40 % desarrollaron IRA, no encontrando asociación entre ambas variables (OR 0,992; IC 95 % 0,874-1,130 p=0,90)).

Desde un punto de vista fisiopatológico, y sin poder obviar del mismo los efectos sobre el filtrado glomerular y las acciones del SSN sobre el sistema renina angiotensina, donde en situaciones que condicionan hipovolemia, como pueden ser las intervenciones quirúrgicas, la diuresis forzada, el desarrollo de un tercer espacio o el drenaje de contenidos, se promueve la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona, el aumento de la sed y la activación de la aldosterona. Cabe recordar que el paciente desarrollará hiponatremia si se le permite beber sin recibir sal, si reanimamos con sueros hipotónicos o sueros glucosados sin solución salina. Dicha depleción salina puede aumentar la dependencia del filtrado glomerular de un sistema intacto renina-angiotensina, sensibilizando al paciente para el desarrollo de insuficiencia renal aguda [Polo J y cols, 2007; Amoedo ML y cols, 1994].

Por otro lado, el riñón es un órgano que está más preparado para la retención de sodio y agua, que para la excreción de cloro. Por este motivo, cuando se administran grandes cantidades de SSN, se observará como el riñón excreta lentamente el cloro. Esto llevará aparejado un aumento de su concentración en los túbulos renales, potenciada por el aumento de la permeabilidad de la membrana celular voltaje dependiente. Cuando las células de la mácula densa detectan la concentración de cloro del líquido tubular, esta información pasa a las células mesangiales extraglomerulares y de allí a las células de la musculatura lisa de la pared de la arteriola aferente. El principal mecanismo implicado parece ser la activación de canales de calcio (membrana baso-lateral) que a su vez modularán la liberación de adenosina. El efecto de esta hormona sobre los receptores A1, aumentará el tono en la arteriola aferente, provocará vasoconstricción, aumentará la resistencia y por ultimo disminuirá el filtrado glomerular. La caída del filtrado provocará

disminución de la diuresis y menor excreción de sodio [Lobo DN y cols, 2014; Morris CG y cols, 2008].

Este último argumento parece ratificarse y apoyarse en los resultados del ensayo clínico llevado a cabo por Chowdhury y colaboradores [Chowdhury AH y cols, 2012], en el que se comparaba el efecto sobre la función renal de la administración de SSN con el de un cristaloiide balanceado con acetato. Se reclutaron 20 adultos voluntarios sanos que fueron asignados aleatoriamente a recibir dos litros de SSN en 1 hora o solución balanceada con acetato. Aparte de confirmar la presencia de hipercloremia con la administración del SSN ($p < 0,0001$) se objetivó una disminución de la velocidad del flujo sanguíneo renal y la perfusión renal [Chowdhury AH y cols, 2012]. Estos resultados se publicaron en el mismo año en el que Yunos [Yunos NM y cols, 2012] estableció la relación entre la fluidoterapia cloro liberal y el desarrollo de IRA en pacientes críticos previamente descrita.

7. Conclusiones

1. El balance hídrico positivo en los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos, aumenta el riesgo de desarrollo de IRA-TRR tanto precoz como tardía.

Conclusiones

2. El efecto que presenta el balance hídrico positivo sobre el desarrollo de IRA-TRR tanto precoz como tardía, se ve potenciado en el subgrupo de pacientes que reciben exclusivamente SSN, no observándose con el resto de fluidos.
3. La influencia del balance hídrico positivo sobre el desarrollo de IRA-TRR precoz, aumenta en el subgrupo de pacientes que desarrollan hipercloremia ($Cl > 110$ mEq) en las primeras 24 horas de ingreso, no observándose dicha interacción cuando se analiza el desarrollo de IRA-TRR tardía.
4. La administración de SSN es un potente protector frente al desarrollo de IRA-TRR tanto precoz como tardía. Sin embargo, no se ha encontrado asociación entre ningún otro tipo de fluido administrado o sus combinaciones.
5. La fluidoterapia sin SSN aumenta el riesgo de desarrollo de IRA-TRR.
6. No se ha encontrado asociación entre los niveles de cloro (delta de cloro, carga de cloro o cloro al ingreso) y el desarrollo de IRA-TRR precoz o tardía.
7. La hipercloremia ($Cl > 110$ mEq) durante las primeras 24 horas de ingreso es un factor protector para el desarrollo de IRA-TRR precoz, no observándose asociación con la tardía.

8. Anexos

8.1. Anexo 1: Descripción de las variables recogidas en el estudio

Variables demográficas

-Sexo: variable dicotómica, recogida como 0=mujer y 1=varón.

-Edad: variable numérica, referida a la edad del paciente medida en años cumplidos.

Variables relacionadas con la comorbilidad

-Hipertensión arterial: diagnóstico previo de hipertensión arterial de cualquier causa y gravedad en el momento de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos. Considerada como variable dicotómica como SÍ o NO

-Diabetes mellitus: diagnóstico previo de diabetes mellitus de cualquier causa y gravedad en el momento de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos. Considerada como variable dicotómica como SÍ o NO.

-Cardiopatía: diagnóstico previo de cardiopatía de cualquier causa y gravedad en el momento de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos. Considerada como variable dicotómica como SÍ o NO

-Enfermedad obstructiva crónica: diagnóstico previo de Enfermedad Pulmonar de cualquier causa y gravedad en el momento de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos. Considerada como variable dicotómica como SÍ o NO

-Insuficiencia renal crónica: diagnóstico previo de insuficiencia renal crónica de cualquier causa y gravedad en el momento de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos. Considerada como variable dicotómica como SÍ o NO

Variables relacionadas con la patología de ingreso en UCI

-Tipo de patología: se ha recogido el tipo de patología en función de si es de origen neurológico, digestivo, respiratorio, metabólico, cardiológico/cardiovascular, renal, traumático y/o otros. Contabilizada de forma categórica.

-Presencia de sepsis al ingreso: Presencia de un cuadro infeccioso diagnosticado o sospechado y la presencia de dos o más de los siguientes criterios: temperatura $> 38.3^{\circ}\text{C}$ o $< 36^{\circ}\text{C}$, frecuencia cardíaca > 90 latidos/min, frecuencia respiratoria > 20 respiraciones/min, recuento de leucocitos $> 12,000$ o $< 4000/\text{mm}^3$, o $> 10\%$ de formas inmaduras. Considerada como variable dicotómica SI o NO.

-Lugar de procedencia: Se ha tenido en cuenta el lugar de procedencia como médico o quirúrgico. Considerada como variable dicotómica SI o NO.

-Valor de APACHE II. Puntuación obtenida con los valores presentados en las primeras 24 horas de ingreso en la escala Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II). Contabilizada de forma discreta en números enteros.

Variables relacionadas con el uso de terapias de reemplazo renal

-Necesidad de TRR: Afirmativo en caso de necesitar terapia de reemplazo renal. Variable dicotómica.

-Días de empleo de la terapia: Número de días en que se utilizó la terapia. Contabilizada de forma discreta en días enteros.

Valores de laboratorio analíticos tanto al ingreso como a las 24 horas del mismo

-Creatinina: registro obtenido de la primera determinación analítica durante el ingreso en UCI, en ningún caso superior a la primera hora de ingreso así como el valor a las 24 horas de ingreso. Medido en mg/dL en sangre. Contabilizada de forma discreta en números enteros.

-Urea: registro obtenido de la primera determinación analítica durante el ingreso en UCI, en ningún caso superior a la primera hora de ingreso así como el valor a las 24 horas de ingreso. Medido en mg/dL en sangre. Contabilizada de forma discreta en números enteros.

-Cloro: registro obtenido de la primera determinación analítica durante el ingreso en UCI, en ningún caso superior a la primera hora de ingreso así como el valor a las 24 horas de ingreso. Medido en mEq/L en sangre. Contabilizada de forma discreta en números enteros.

-Potasio: registro obtenido de la primera determinación analítica durante el ingreso en UCI, en ningún caso superior a la primera hora de ingreso así como el valor a las 24 horas de ingreso. Medido en mEq/L en sangre. Contabilizada de forma discreta en números enteros.

-pH: registro obtenido de la primera determinación analítica durante el ingreso en UCI, en ningún caso superior a la primera hora de ingreso, así como el valor a las 24 horas de ingreso. Medido en número absoluto, con tres decimales.

Variables relacionadas con el uso de nefrotóxicos

-Catecolaminas: se contempla como afirmativo en caso de haber empleado adrenalina, noradrenalina y/o dobutamina. Considerada como variable dicotómica SI o NO

-Contraste: se contempla como afirmativo en caso de haber empleado contraste iodado. Considerada como variable dicotómica SI o NO.

-Diurético: se contempla como afirmativo en caso de haber empleado furosemida como agente diurético. Considera como variable dicotómica SI o NO.

-Antibióticos nefrotóxicos: se considera afirmativo en caso de haber empleadovancomicina, amikacina, colistina y/o anfotericina, Considerada como variable dicotómica SI o NO.

-Antiinflamatorios no esteroideos: se contempla como afirmativo en caso de haber empleado cualquier agente antiinflamatorio no esteroideo. Considerada como variable dicotómica SI o NO.

Variables relacionadas con la fluidoterapia en las primeras 24 horas

-Tipo de fluido: tipo de fluido infundido durante las primeras 24 horas de su ingreso en UCI. Se contempló la administración de suero salino, cristaloideos balanceados, albúmina y gelatinas. Consideradas como variable categórica.

-Volumen: volumen de fluido infundido durante las primeras 24 horas de su ingreso en UCI. Medidos en mililitros administrados y contabilizado de forma cuantitativa discreta.

-Diuresis: valor de diuresis durante las primeras 24 horas de ingreso. Medido en mililitros y considerada variable cuantitativa continua.

-Balance hídrico: el balance hídrico en las primeras 24 h se cuantificó, con la ayuda de la gráfica de registro horaria de los enfermos, sustrayendo de los ingresos aportados los egresos. Estos últimos comportaban 2 categorías: por un lado, las pérdidas medibles (diuresis, vómitos, ostomías...), y por otro, las pérdidas no medibles o insensibles. Dentro de las pérdidas insensibles se contabilizaron 30 ml/kg al día como pérdidas del tracto respiratorio, así como 0,5 ml/kg/h para temperaturas entre 37,5-39°C y 1 ml/kg/h para temperaturas superiores a 39°C. Medido en mililitros y considerada variable cuantitativa continúa.

8.2. Anexo 2: Hoja de recogida de datos

Anexos y Tablas

IDENTIFICACION: NHC

SEXO:

- 1 Hombre
- 2 Mujer

EDAD (años):

COMORBILIDADES:

- 1 Hipertensión arterial
- 2 Diabetes mellitus
- 3 Cardiopatía
- 4 EPOC
- 5 Sepsis
- 6 E. renal crónica

PROCEDENCIA

- 1 Emergencias
- 2 Otro centro
- 3 Planta de hospital
- 4 Quirófano
- 5 Urgencias

APACHE_{II}:

TRR:

- 1 Si
- 2 No

DIAS de TRR

TIPO DE PATOLOGÍA:

- 1 Médica
- 2 Quirúrgica

BIOQUÍMICA AL INGRESO:

Anexos y Tablas

Creatinina:

Urea:

K:

Cl:

pH:

BIOQUÍMICA A LAS 24 HORAS:

Creatinina:

Urea:

K:

Cl:

pH:

NEFROTÓXICOS las primeras 24 horas:

1 Catecolaminas

2 TAC

3 Vancomicina

4 Amikacina

5 Colistina

6 Anfotericina

7 AINES

8 Furosemida

CANTIDAD FLUIDO las primeras 24 horas en ml

1 Suero salino

2 Ringer lactato

3 PlasmaLye

4 Albúmina

5 Gelaspan

6 gelafundina

BALANCE HIDRICO 24H

DIURESIS 24H

ESTANCIA UCI (DÍAS)

EXITUS

1 Si

2 No

8.3. Anexo 3: Artículos publicados

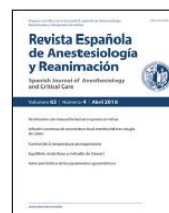
ARTICULO 1.

González-Castro A, Ortiz-Lasa M, Leizaola O, Salgado E, Irriguible T, Sánchez-Satorra M, Lomas-Fernández C, Barral-Segade P, Cordero-Vallejo M, Rodrigo-Calabia E, Dierssen-Sotos T. Fluid balance and chloride load in the first 24h of ICU admission and its relation with renal replacement therapies through a multicentre, retrospective, case-control study paired by APACHE-II. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2017;64(5):243-249.



Revista Española de Anestesiología y Reanimación

www.elsevier.es/redar



ORIGINAL

Balance hídrico y carga de cloro en las primeras 24 h de ingreso en UCI y su relación con las terapias de reemplazo renal mediante un estudio multicéntrico, retrospectivo, de casos y controles emparejados por APACHE-II



A. González-Castro^{a,*}, M. Ortiz-Lasa^a, O. Leizaola^b, E. Salgado^b, T. Irriguible^c, M. Sánchez-Satorra^c, C. Lomas-Fernández^d, P. Barral-Segade^e, M. Cordero-Vallejo^f, E. Rodrigo-Calabia^g y T. Dierssen-Sotos^h

^a Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

^b Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón, España

^c Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España

^d Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Moisès Broggi, Sant Joan Despí, España

^e Servicio de Medicina Intensiva, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, España

^f Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Araba, Vitoria, España

^g Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

^h Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Cantabria, Santander, España

Recibido el 25 de octubre de 2016; aceptado el 5 de diciembre de 2016

Disponible en Internet el 10 de febrero de 2017

PALABRAS CLAVE

Reanimación;
Fluidos;
Cloremia;
Balance hídrico;
Insuficiencia renal;
Técnicas de
reemplazo renal

Resumen

Objetivo: Analizar la asociación entre el balance hídrico durante las primeras 24 h de ingreso en UCI y las variables relacionadas con los valores de cloro (carga de cloro, tipo de fluido administrado, hipercloremia), con el empleo de técnicas de reemplazo renal secundarias a insuficiencia renal aguda (IRA-TRR) durante el posterior ingreso en UCI de los enfermos.

Pacientes y métodos: Estudio multicéntrico de casos y controles, de base hospitalaria y ámbito nacional, llevado a cabo en 6 UCI. Los casos fueron pacientes mayores de 18 años que desarrollaron una IRA-TRR. Los controles fueron pacientes mayores de 18 años, ingresados en el mismo periodo y centro que los casos, que no desarrollaron IRA-TRR durante su ingreso en UCI. Se realizó emparejamiento por APACHE-II. Se llevó a cabo un análisis de regresión logística no condicional ajustada por edad, sexo, APACHE-II. Las variables de interés principales fueron: balance hídrico, carga de cloro administrada, e IRA-TRR.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: e409@humv.es, jandro120475@hotmail.com (A. González-Castro).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.redar.2016.12.003>

0034-9356/© 2017 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Resuscitation;
Fluids;
Chloraemia;
Fluid balance;
Acute kidney failure;
Renal replacement
therapy

Resultados: Se han analizado las variables de 310 enfermos. Se evidenció un aumento del 10% en la posibilidad de desarrollar IRA-TRR por cada 500 ml de balance hídrico positivo (OR: 1,09 [IC 95%:1,05-1,14]; $p < 0,001$). El estudio de los valores medios de carga administrada no evidenció diferencias entre el grupo de casos y de controles ($299,35 \pm 254,91$ frente a $301,67 \pm 234,63$; $p = 0,92$).

Conclusiones: El balance hídrico en las primeras 24 h de ingreso en UCI se relaciona con el desarrollo de IRA-TRR, independientemente de la cloremia.

© 2017 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Fluid balance and chloride load in the first 24 h of ICU admission and its relation with renal replacement therapies through a multicentre, retrospective, case-control study paired by APACHE-II

Abstract

Objective: To analyse the association between water balance during the first 24 h of admission to ICU and the variables related to chloride levels (chloride loading, type of fluid administered, hyperchloraemia), with the development of acute kidney injury renal replacement therapy (AKI-RRT) during patients' admission to ICU.

Patients and methods: Multicentre case-control study. Hospital-based, national, carried out in 6 ICUs. Cases were patients older than 18 years who developed an AKI-RRT. Controls were patients older than 18 years admitted to the same institutions during the study period, who did not develop AKI-RRT during ICU admission. Pairing was done by APACHE-II. An analysis of unconditional logistic regression adjusted for age, sex, APACHE-II and water balance (in evaluating the type of fluid).

Results: We analysed the variables of 430 patients: 215 cases and 215 controls. An increase of 10% of the possibility of developing AKI-RRT per 500 ml of positive water balance was evident (OR: 1.09 [95% CI: 1.05 to 1.14]; $P < .001$). The study of mean values of chloride load administered did not show differences between the group of cases and controls (299.35 ± 254.91 vs. 301.67 ± 234.63 ; $P = .92$).

Conclusions: The water balance in the first 24 h of ICU admission relates to the development of IRA-TRR, regardless of chloraemia.

© 2017 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La literatura médica¹⁻⁴ suscita 2 probables hipótesis que relacionan la fluidoterapia en la reanimación del enfermo grave y el posterior desarrollo de daño renal agudo y el uso de terapias de reemplazo renal (IRA-TRR): por un lado, la hipercloremia desencadenada por el uso de fluidos con alto contenido en cloro y, por otro lado, el exceso de fluidos utilizados (balance hídrico positivo o sobrecarga hídrica). No obstante, tampoco se puede descartar que exista una relación entre ambas variables, y una de ellas se comporte como factor de confusión en los estudios disponibles⁵.

Planteamos el presente estudio con el objetivo principal de analizar la asociación entre el balance hídrico durante las primeras 24 h de ingreso con el desarrollo de IRA-TRR durante el posterior ingreso en UCI de los enfermos. Como objetivo secundario, estudiamos la relación de la carga de cloro en el mismo periodo y la IRA-TRR.

Pacientes y métodos

Diseño y población de estudio

Estudio multicéntrico de casos y controles de base hospitalaria y de ámbito nacional, llevado a cabo en 6 UCI.

Los casos fueron pacientes mayores de 18 años en el momento del diagnóstico, ingresados en las unidades participantes entre el 1 de enero de 2013 y el 31 de diciembre de 2015 que desarrollaron una IRA y fueron tratados por esta causa con TRR (hemodiálisis y hemodiafiltración veno-venosa continua) durante su ingreso en UCI. Para su elección fueron aplicados los parámetros utilizados en el *Randomised Evaluation of Normal vs Augmented Level (RENAL) Replacement Therapy*, cumplir al menos uno de los siguientes criterios fisiológicos de IRA: diuresis $< 100 \text{ ml/6 h}$; concentración de potasio sérico $> 6,5 \text{ mmol/l}$; $\text{pH} < 7,2$; concentración de urea en suero $> 70 \text{ mg/dl}$; concentración de creatinina sérica $> 3,4 \text{ mg/dl}$; edema de algún

Tabla 1 Clasificación cinética de la insuficiencia renal

Estadio/Criterio	Δ Creatinina en 24 h
0	< 0,3 mg/dl
1	0,3 mg/dl
2	0,5 mg/dl
3	1 mg/dl

órgano clínicamente significativo en el contexto de la IRA⁶. Se excluyeron aquellos sometidos a TRR que no cumplieran los criterios RENAL para IRA, los enfermos trasplantados renales y en TRR por insuficiencia renal crónica en fase terminal.

Los controles fueron pacientes mayores de 18 años, seleccionados al azar (temporalmente hablando), ingresados en el mismo periodo y centro que los casos, que no desarrollaron IRA-TRR durante su ingreso en UCI, emparejados 1:1 con los casos seleccionados, de forma individual, por el valor de la escala APACHE-II.

Los pacientes fueron clasificados según la cinética de la creatinina de las primeras 24 h siguiendo la clasificación de Waikar y Bonventre⁷. Dicha clasificación contempla 3 estadios de IRA, definidos según los cambios absolutos en el valor de la creatinina en las primeras 24 h de ingreso (tabla 1).

Fueron sujetos a análisis aquellos enfermos con cinética 0 de creatinina en las primeras 24 h de ingreso en UCI.

Variables de análisis

Variables demográficas (sexo y edad); antecedentes y comorbilidades (HTA, diabetes mellitus, cardiopatía, EPOC, insuficiencia renal crónica); datos relacionados con la patología de ingreso en UCI (presencia de sepsis al ingreso [sí/no], necesidad de vasopresores o inotrópicos [noradrenalina, adrenalina, dobutamina], lugar de procedencia y APACHE-II); variables relacionadas con el uso de TRR: uso de TRR (sí o no); datos de laboratorio al ingreso en UCI (urea [mg/dl], creatinina [mg/dl], cloro [mmol/l], potasio [mmol/l], pH); datos de laboratorio a las 24 h de ingreso en UCI (urea [mg/dl], creatinina [mg/dl], cloro [mmol/l], potasio [mmol/l], pH); exposición a agentes nefrotóxicos, como probables variables de confusión, tales como empleo de contraste intravenoso, vancomicina, amikacina, colistina, anfotericina y AINE, de forma dicotómica (sí/no); empleo de furosemida (sí/no); datos relacionados con la fluidoterapia en las primeras 24 h de ingreso (tipo y volumen [ml] de fluido administrado en las primeras 24 h de ingreso en UCI, diuresis y balance hídrico en las primeras 24 h de ingreso en UCI).

El balance hídrico en las primeras 24 h se cuantificó, con la ayuda de la gráfica de registro horaria de los enfermos, sustrayendo de los ingresos aportados los egresos. Estos últimos comportaban 2 categorías: por un lado, las pérdidas medibles (diuresis, vómitos, ostomías...), y por otro, las pérdidas no medibles o insensibles. Dentro de las pérdidas insensibles se contabilizaron 30 ml/kg al día como pérdidas del tracto respiratorio, así como 0,5 ml/kg/h para temperaturas entre 37,5-39°C y 1 ml/kg/h para temperaturas superiores a 39°C.

Con los valores recogidos de volumen y tipo de fluido administrado, se calculó la carga de cloro administrada en

las primeras 24 h, atendiendo a la composición electrolítica de los diferentes sueros (tabla 2), medida en mmol/l.

Análisis estadístico

Considerando una frecuencia de exposición a la IRA-TRR del 38% de los pacientes ingresados en las UCI españolas⁸, con el objetivo de detectar una odds ratio (OR) de 1,1, como medida de asociación entre la unidad de fluido administrada (500 cc) y el empleo de TRR —con una potencia del 0,80 y un nivel de seguridad del 95%—, se consideró un tamaño muestral mínimo de 15 casos y 15 controles por UCI.

Se realizó un análisis descriptivo de la muestra, en el cual las variables continuas se expresaron como media \pm desviación estándar, y las variables categóricas, como valor numérico y porcentaje.

El análisis comparativo se realizó utilizando el test de la ji cuadrado (χ^2) de Pearson, según los valores esperados, para la comparación de proporciones categóricas. La comparación de las variables cuantitativas respecto a las variables categóricas se realizó mediante la t de Student.

Para evaluar la asociación entre el balance hídrico y el desarrollo de IRA-TRR se realizó un análisis de regresión logística no condicional ajustada por edad, sexo, APACHE-II, antecedente personal de insuficiencia renal crónica y sepsis como motivo de ingreso en UCI, limitado a aquellos enfermos que no habían desarrollado IRA en las primeras 24 h de ingreso siguiendo la clasificación de la cinética de la creatinina de Waikar y Bonventre⁷.

Como medida de asociación se utilizó la OR y su intervalo de confianza al 95% (IC 95%). Para valorar la existencia de modificación del efecto en la relación balance hídrico-IRA-TRR se realizó un análisis de la carga de cloro administrada a los enfermos, limitado únicamente a aquellos enfermos que no habían desarrollado IRA en las primeras 24 h de ingreso siguiendo la clasificación de la cinética de la creatinina de Waikar y Bonventre⁷. Todos los valores p se calcularon a 2 colas.

El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico Stata 12/SE (StataCorp, College Station, TX, EE. UU.).

Resultados

Descripción de la muestra a estudio

Se recogieron las variables de 430 enfermos: 215 casos y 215 controles.

Cada una de las 6 UCI participantes aportó un mínimo de 20 casos y 20 controles, atendiendo al tamaño muestral mínimo requerido. Se excluyeron del análisis 14 enfermos por falta de datos y 106 por tener una cinética de la creatinina > 0.

La edad media de los enfermos en estadio 0 de insuficiencia renal según la cinética de la creatinina durante las primeras 24 h fue de 64,69 \pm 14,39 años, siendo el 61,94% varones, con un APACHE-II medio al ingreso de 25,16 \pm 6,82. La descripción de las principales variables de la muestra se describen en la tabla 3; del mismo modo, las diferencias analíticas encontradas entre los casos y los controles se muestran en la tabla 4.

Tabla 2 Distribución electrolítica de los diferentes sueros analizados en la muestra, en mmol/l

Tabla 2. Distribución electrolítica de los diferentes sueros analizados en la muestra, en mmol/L							
	Coloides			Suero salino	Cristaloides		
	Natural	Sintético			Balanceados		
	Albumina	Gelatinas			Sol. Ringer	Buffer	
		Gelatina succinilada	Cloruro de poligelina			Lactato	Acetato
Na+	148	151	145	154	147	131	140
Cl-	128	103	145	154	155	111	98
K+		4	5,1	-	4	5,4	5
Ca++		1	6,25	-	4	2	-
Mg++		1	-	-	-	-	3
Bicarbonato		-	-	-	-	-	-
Lactato		-	-	-	-	28	-
Acetato		24	-	-	-	-	27
Gluconato		-	-	-	-	-	23
Malato		-	-	-	-	-	-
Osmolaridad	250	284	301	308	309	280	294

Tabla 3 Variables clínicas y demográficas de la cohorte de enfermos en estadio 0, según la cinética de la creatinina, clasificadas en casos y controles, durante las primeras 24 h de ingreso

Variable	Controles n = 168	Casos n = 142	p
Edad	65,14 ± 15,69	64,15 ± 12,72	0,54
Sexo varón	93 (55,36%)	99 (69,72%)	0,10
APACHE-II	24,66 ± 6,58	25,66 ± 7,08	0,16
Comorbilidades			
HTA	88 (52,38%)	80 (56,34%)	0,49
DM	38 (22,62%)	43 (30,28%)	0,15
Cardiopatía	53 (31,55%)	45 (31,69%)	1
EPOC	27 (16,07%)	22 (15,49%)	1
IRC	17 (10,12%)	32 (22,54%)	< 0,01
Sepsis al ingreso	67 (39,88%)	101 (71,13%)	< 0,01
Exposición nefrotóxicos			
Amikacina	6 (3,57%)	13 (9,15%)	0,05
Colistina	9 (5,36%)	11 (7,75%)	0,48
AINE	34 (20,24%)	12 (8,45%)	< 0,01
Furosemida	57 (33,93%)	50 (35,21%)	0,90
Anfotericina	8 (4,76%)	10 (7,04%)	0,46
Procedencia			
Emergencias	9 (5,36%)	2 (1,41%)	0,07
Otro centro	23 (13,69%)	23 (16,20%)	0,63
Planta hospital	41 (24,40%)	37 (26,06%)	0,79
Quirófano	16 (9,52%)	25 (17,61%)	0,04
Urgencias	79 (47,02%)	55 (38,73%)	0,16

Tabla 4 Variables analíticas al ingreso y a las 24 h, en la cohorte de enfermos con estadio 0 por cinética de la creatinina, en las primeras 24 h

v. analíticas	Controles n = 168	Casos n = 142	p
Cr ing.	1,84 ± 1,55	3,44 ± 2,69	< 0,01
Cr 24 h	1,56 ± 1,37	2,48 ± 1,84	< 0,01
Urea ing.	73,09 ± 58,87	116,63 ± 89,25	< 0,01
Urea 24 h	68,50 ± 53,51	90,30 ± 64,66	< 0,01
Cl ing. ^a	104,07 ± 6,23	104,01 ± 6,25	0,94
Cl 24 h ^a	106,47 ± 5,77	105,81 ± 6,07	0,07
K ing.	4,14 ± 0,93	4,56 ± 1,19	< 0,01
K 24 h	3,94 ± 0,64	4,24 ± 0,84	< 0,01
pH ing.	7,31 ± 0,12	7,27 ± 0,12	< 0,01
pH 24 h	7,37 ± 0,08	7,32 ± 0,10	< 0,01

^a Pérdidas < 10% en el número de enfermos analizados con disponibilidad de la variable.

los enfermos que desarrollaban IRA-TRR presentaban un balance hídrico positivo mayor (1.951,14 ± 2.552 frente a 3.663,82 ± 3.164,79; p < 0,01) durante las primeras 24 h de estancia en UCI.

En segundo lugar, se efectuó un análisis de regresión logística ajustado por APACHE-II, edad y sexo. Se encontró una relación significativa: a mayor balance, mayor riesgo de necesitar TRR; aumenta en torno a un 10% la posibilidad de desarrollar IRA-TRR por cada 500 ml de balance hídrico positivo durante las primeras 24 h de ingreso (OR: 1,09 [1,05-1,14]; p < 0,01).

Análisis del balance hídrico y su asociación con el desarrollo de insuficiencia renal aguda y el uso de terapias de reemplazo renal (IRA-TRR)

El análisis de los 310 pacientes que no desarrollaron insuficiencia renal en las primeras 24 h de ingreso evidenció, en primer lugar y con carácter significativo, que

Análisis de la carga de cloro y su asociación con el desarrollo de insuficiencia renal aguda y el uso de terapias de reemplazo renal (IRA-TRR)

En el análisis de los 310 pacientes que no desarrollaron insuficiencia renal en las primeras 24 h de ingreso, no evidenciamos diferencias en los valores de

cloro al ingreso (controles: $104,06 \pm 6,06$ mmol/l; casos: $104,26 \pm 6,14$ mmol/l; $p=0,73$), ni tampoco pasadas las 24 h (controles: $106,21 \pm 5,67$ mmol/l; casos: $105,40 \pm 5,91$; $p=0,14$).

El estudio de los valores medios de carga administrada en las primeras 24 h de ingreso no evidenció diferencias entre el grupo de casos y el de controles ($299,35 \pm 254,91$ frente a $301,67 \pm 234,63$; $p=0,92$).

Discusión

Nuestro estudio explora, de forma específica y original, la asociación entre el balance hídrico y la carga de cloro en las primeras 24 h de estancia en UCI del paciente grave y la posterior necesidad de emplear TRR secundarias a IRA.

Se seleccionaron en este periodo de tiempo para el estudio de dichas variables, al considerar que en él se producen mayoritariamente los procesos de rescate con fluidos dentro del periodo de reanimación de los enfermos críticos. Esta fase de rescate, debido a la variabilidad en el tipo y en el volumen de fluidos utilizados, se puede considerar, razonablemente, la más apropiada para el estudio de los posibles efectos deletéreos que de la fluidoterapia se pudieran derivar^{9,10}.

Las principales limitaciones de nuestro estudio vienen derivadas del tipo de estudio efectuado: casos y controles. En este tipo de estudios el sesgo de selección es difícil de controlar. Con la finalidad de controlar este sesgo de selección, el análisis estadístico se realizó únicamente en aquellos enfermos que no habían desarrollado fracaso renal según la cinética de la creatinina las primeras 24 h de reanimación¹¹, puesto que parece razonable esperar que los pacientes con disfunción renal reciban más fluidos, por el simple hecho de que la reanimación del paciente con disfunción renal forma parte de su tratamiento. Por otro lado, dada la heterogeneidad en la distribución de enfermos sépticos y enfermos con insuficiencia renal crónica, se incluyen ambas variables en el análisis de regresión.

Se utilizó la clasificación cinética de Waikar y Bonventre, para seleccionar a los enfermos que no desarrollaron insuficiencia renal en las primeras 24 h, en lugar del sistema RIFLE o AKIN, puesto que los cambios absolutos de la creatinina son capaces de detectar cualquier descenso de la tasa de filtrado glomerular antes que los cambios porcentuales⁷.

A pesar de las limitaciones descritas, pensamos que de nuestros resultados, dando respuesta al objetivo principal planteado, se infiere que podría existir una asociación significativa entre el balance hídrico positivo dentro de las primeras 24 h de ingreso en UCI y el desarrollo de IRA-TRR. Sin embargo, no hemos encontrado dicha asociación entre la carga de cloro administrada y la IRA-TRR.

En primer lugar, ya existen en la literatura trabajos que han relacionado el balance hídrico positivo, con resultados adversos en el seguimiento de pacientes con IRA, de forma independiente a la gravedad del proceso e incluso a la situación de inestabilidad hemodinámica de los enfermos^{11,12}. Fisiopatológicamente, el aumento de la presión abdominal desencadenada por una importante sobrecarga hídrica

podría justificar el empeoramiento de la función renal de los pacientes¹³. De hecho, recientemente⁷, se corroboró que el balance hídrico positivo a las 24 h de ingreso en UCI fue un factor de riesgo independiente para la incidencia de la lesión renal aguda y el aumento de la severidad de la misma.

Sin embargo, en los últimos años ha ido cobrando fuerza la teoría que presenta la hipercloremia desencadenada por la infusión de fluidos con alto contenido en cloro como un pilar fundamental entre las variables asociadas a la fluidoterapia en la etiología del daño renal desencadenado por el balance hídrico¹⁰. Esta hipótesis se justifica fisiopatológicamente en los trabajos de Lobo y Awad¹⁴, en que el aumento de la concentración en el sistema tubular renal de este ion podría desembocar en su entrada en la mácula densa causando despolarización de la membrana baso-lateral vía canales de cloro. Este hecho conduciría a la liberación de adenosina en la mácula densa, la cual a través de su efecto sobre receptores A1 provocaría vasoconstricción de la arteria aferente, desencadenando un aumento en la resistencia vascular y disminuyendo el filtrado glomerular, y por tanto reduciendo el gasto urinario. De hecho, los hallazgos de Chowdhury et al.¹⁵, quienes demostraron la reducción de la velocidad de flujo en los vasos renales y la disminución de la perfusión tisular renal en sujetos sanos —cuando infundían suero salino (SS) comparado con la infusión de un cristaloides con niveles de cloro de 98 mmol/l— parecen apoyar esta hipótesis.

En este punto, Yunos et al.³, después de evaluar a más de 700 enfermos, concluyeron que la aplicación de un protocolo de fluidoterapia cloro-restrictiva ocasionaba menor IRA y menor IRA-TRR cuando se comparaba con un protocolo cloro-liberal.

El contrapunto a estos resultados lo han puesto recientemente los datos presentados por el estudio SPLIT⁴. Dentro de los resultados presentados, el 3,3% de los pacientes tratados con un cristaloides de bajo contenido en cloro desarrolló IRA-TRR frente al 3,4% del grupo del SS (diferencia absoluta: $-0,1\%$ [IC 95%: $-1,6$ a $1,4\%$]; RR: 0,96 [IC 95%: 0,62 a 1,50]; $p=0,91$).

Nuestros resultados, no encontrando asociación al analizar la carga de cloro administrada y el desarrollo de IRA-TRR, están en consonancia con los resultados del estudio SPLIT. Sin embargo, podemos hacer nuestra una de las principales limitaciones que se atribuyó en su momento al estudio SPLIT¹⁶, y que no es otra que la baja cantidad de SS infundida en los enfermos estudiados. El estudio SPLIT comparaba enfermos con una administración de 1.105 ml de SS en las primeras 24 h con pacientes que recibieron 1.152 ml de otro cristaloides balanceado, en nuestro trabajo $1.680,12 \pm 1.450,42$ ml de media en los controles, frente a los $1.633,58 \pm 1.518,89$ ml de media en los casos en las primeras 24 h de ingreso en UCI.

Una interpretación de estos datos podría ser que la administración de 1-2 l de SS no aumentaría el riesgo de IRA en comparación con otros fluidos comparados. En otras palabras, que serían grandes volúmenes de fluido de SS los que desencadenarían el mecanismo propuesto de nefrotoxicidad. En su estudio, Shaw et al.¹⁷ encontraron una diferencia significativa ($p<0,001$) en el desarrollo de IRA-TRR a favor del uso de un cristaloides con bajo contenido en cloro con un volumen de reanimación de 1.976 ± 1.560 ml, en el caso

del SS, frente a 1.658 ± 1.288 ml ($p < 0,001$). En ese sentido, Yunos et al.⁸ evidenciaron una diferencia del 10% frente al 6,3% en la necesidad de TRR ($p = 0,05$) a favor de las terapias cloro-restrictivas con una infusión media de SS de 3.200 ml.

Además, en este punto hay que recordar que la situación de hiper o hipovolemia previa a la infusión del cristaloides es determinante en el resultado final de la hemodinámica intraglomerular¹⁸. La vasoconstricción glomerular asociada a un bajo gasto renal de cualquier tipo es eferente y está mediada por la activación de los ejes renina-angiotensina-aldosterona y catecolaminas. El mecanismo descrito por Lobo y Awad se corresponde con el feed-back tubuloglomerular, observable en condiciones de aumento de flujo luminal a nivel de la médula del asa (en la hipoperfusión renal hay reducción del flujo a nivel de la mácula densa). Es el flujo luminal, detectado por los cilios de las células de la mácula densa, y traducido a una señal de liberación de adenosina, el estímulo para la activación del feed-back tubuloglomerular, que acaba condicionando vasoconstricción de la arteria aferente. Es cierto que en dicha traducción influye una des-polarización celular mediada por canales de cloro, y sensible a furosemda; pero no es la concentración de cloro sino el flujo luminal de orina el que activa el feed-back.

Por último, consideramos que aún permanece sin dilucidar el papel que las altas cargas de cloro en la reanimación de enfermos hipotensos pudieran tener como estimulador secundario de la insuficiencia renal, teniendo en cuenta la teoría o el concepto de los 2 golpes. En este contexto, la propia hipotensión contribuiría o se erigiría como un estímulo iniciador, que sensibilizaría las células inflamatorias. Una vez activadas, estas células podrían alterar el tono vascular y la respuesta a un segundo estímulo, facilitando la redistribución de los flujos sanguíneos renales. Cuando un segundo insulto, altas cargas de cloro, actuase sobre las células estimuladas o suprimidas, se activaría una respuesta inflamatoria exacerbada produciendo mayor daño tisular, compromiso hemodinámico y disfunción renal¹⁹.

En resumen, por los resultados expuestos, consideramos que la sobrecarga de fluidos que se efectúa en las primeras 24 h de ingreso en una UCI en nuestros pacientes ha de considerarse un importante factor asociado al ulterior deterioro de la función renal y al desarrollo de IRA-TRR.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes

Conflicto de intereses

El Dr. Alejandro González-Castro reconoce como posible conflicto de intereses el haber realizado trabajos de asesoramiento y colaboración con la empresa Baxter.

Bibliografía

- González-Castro A, Peñasco Martín Y, Ortiz-Lasa M. Fluid resuscitation: Current perspective. *Med Clin (Barc)*. 2016;146:128–32.
- Wang N, Jiang L, Zhu B, Wen Y, Xi XM, Beijing Acute Kidney Injury Trial (BAKIT) Workgroup. Fluid balance and mortality in critically ill patients with acute kidney injury: A multicenter prospective epidemiological study. *Crit Care*. 2015;19:371.
- Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA*. 2012;308:1566–72.
- Young P, Bailey M, Beasley R, Henderson S, Mackle D, McArthur C, et al. Effect of a buffered crystalloid solution vs saline on acute kidney injury among patients in the intensive care unit: The SPLIT randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314:1701–10.
- González-Castro A, Rodríguez-Borregan JC, Azcune O. Hyperchloremia as a confounding variable in fluid therapy studies. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2016;63:366–7.
- Finfer S, Cass A, Gallagher M, Lee J, Su S, Bellomo R, RENAL Study Investigators. The RENAL (Randomised Evaluation of Normal vs. Augmented Level of Replacement Therapy) study: Statistical analysis plan. *Crit Care Resusc*. 2009;11:58–66.
- Waikar S, Bonventre J. Creatinine kinetics and definition of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:672–9.
- Herrera-Gutiérrez ME, Sellar-Pérez G, Maynar-Moliner J, Sánchez-Izquierdo-Riera JA, Grupo de trabajo «Estado actual del fracaso renal agudo y de las técnicas de reemplazo renal en UCI». Estudio FRAMI. Epidemiology of acute kidney failure in Spanish ICU. Multicenter prospective study FRAMI. *Med Intensiva*. 2006;30:260–7.
- Hoste EA, Maitland K, Brudney CS, Mehta R, Vincent JL, Yates D, et al., ADQI XII Investigators Group. Four phases of intravenous fluid therapy: A conceptual model. *Br J Anaesth*. 2014;113:740–7.
- Cecconi M, Hofer C, Teboul JL, Pettit V, Wilkman E, Molnar Z, et al., FENICE Investigators, ESICM Trial Group. Fluid challenges in intensive care: the FENICE study: A global inception cohort study. *Intensive Care Med*. 2015;41:1529–37.
- Grams ME, Estrella MM, Coresh J, Brower RG, Liu KD. Fluid balance, diuretic use, and mortality in acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:966–73.
- Payen D, DePont AC, Sakr Y, Spies C, Reinhart K, Vincent JL, et al. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care*. 2008;12:R74.
- Mohmand H, Goldfarb S. Renal dysfunction associated with intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:615–21.
- Lobo DN, Awad S. Should chloride-rich crystalloids remain the mainstay of fluid resuscitation to prevent 'pre-renal' acute kidney injury? *Con. Kidney Int*. 2014;86:1096–105.
- Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte(R) 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann Surg*. 2012;256:18–24.
- Kellum JA, Shaw AD. Assessing toxicity of intravenous crystalloids in critically ill patients. *JAMA*. 2015;314:1695–7.

17. Shaw AD1, Bagshaw SM, Goldstein SL, Scherer LA, Duan M, Schermer CR, et al. Major complications, mortality, and resource utilization after open abdominal surgery: 0.9% saline compared to plasma-lyte. *Ann Surg.* 2012;255:821–9.
18. Healey MA, Davis RE, Liu FC, Loomis WH, Hoyt DB. Lactated ringer's is superior to normal saline in a model of massive hemorrhage and resuscitation. *J Trauma.* 1998;45:894–9.
19. Garrison N, Spain DA, Wilson MA, Keelen PA, Harris PD. Microvascular changes explain the two-hit theory of multiple organ failure. *Ann Surg.* 1998;227:851–60.

ARTICULO 2.

Ortiz Lasa M, González-Castro A, Peñasco Martín Y, Escudero Adra P, Chicote Álvarez E, Jiménez Alfonso A, Dierssen Sotos T. Saline solutions in history. *Emergencias*. 2019;31(1):58-61.

González-Castro A, Ortiz-Lasa M, Rodríguez-Borregan JC, Escudero-Acha P, Chicote E, Suberviola B, Blanco C, Peñasco Y, Jiménez Alfonso A, Llorca J, Dierssen-Soto T. Meta-analysis of the effects of normal saline on mortality in intensive care. *Rev Esp Anestesiología y Reanimación*. 2019;66(1):3-9.



Revista Española de Anestesiología y Reanimación

www.elsevier.es/redar



ORIGINAL

Metaanálisis de los efectos del suero salino en la mortalidad en cuidados intensivos^{*}



A. González-Castro^{a,*}, M. Ortiz-Lasa^a, J.C. Rodríguez-Borregan^a, P. Escudero-Acha^a, E. Chicote^a, B. Suberviola^a, C. Blanco^a, Y. Peñasco^a, A. Jiménez Alfonso^a, J. Llorca^b y T. Dierssen-Soto^b

^a Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

^b Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Medicina de la Universidad de Cantabria, Santander, España

Recibido el 26 de febrero de 2018; aceptado el 26 de junio de 2018

Disponible en Internet el 9 de agosto de 2018

PALABRAS CLAVE

Suero salino;
Cristaloides
balanceados;
Metaanálisis;
Mortalidad;
Fluidos

Resumen

Introducción y objetivo: Evaluar, mediante un metaanálisis, el efecto del suero salino sobre la mortalidad en los pacientes de cuidados intensivos, cuando se compara su uso con el de cristaloides balanceados.

Material y método: Se ha realizado un metaanálisis de ensayos clínicos controlados, aleatorizados y estudios prospectivos secuenciales en el tiempo, publicados, que evaluaron la mortalidad del suero salino en enfermos ingresados en unidades de cuidados intensivos. Se llevó a cabo una búsqueda electrónica en Medline, Embase, biblioteca Cochrane, ISI Proceedings y Web of Science y una búsqueda manual sobre las referencias seleccionadas. La extracción de datos fue realizada de forma independiente por 2 investigadores. Las discrepancias se resolvieron por consenso en el grupo de trabajo. El cálculo de la OR y su intervalo de confianza se realizó ponderando por el inverso de la varianza. La heterogeneidad se evaluó mediante I^2 . El sesgo de publicación se valoró mediante funnel plot y test de Egger.

Resultados: Se seleccionaron 8 artículos para el metaanálisis de mortalidad, que incluían un total de 20.684 pacientes. Se objetivó una asociación entre el uso de suero salino y la mortalidad en los enfermos de cuidados intensivos (OR 1,0972; IC 95%:1,0049-1,1979) cuando se comparaba con el uso de cristaloides balanceados. No se encontró evidencia de sesgo de publicación (prueba de Egger $p=0,5349$). En el análisis de sensibilidad ninguno de los estudios modificó sustancialmente el resultado global si se eliminaba del metaanálisis.

Conclusiones: Es posible que exista un aumento de la mortalidad asociada al empleo de suero salino en los pacientes ingresados en cuidados intensivos cuando se compara con el empleo de cristaloides balanceados.

© 2018 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

^{*} Este artículo pertenece al Programa de Formación Médica Continuada en Anestesiología y Reanimación. La evaluación de las preguntas de este artículo se podrá realizar a través de internet accediendo al apartado de formación de la siguiente página web: <http://www.elsevier.es/redar>

^{*} Autor para correspondencia.

Correo electrónico: e409@humv.es (A. González-Castro).

<https://doi.org/10.1016/j.redar.2018.06.007>

0034-9356/© 2018 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Normal saline;
Balanced crystalloids;
Meta-analysis;
Mortality;
Fluids

Meta-analysis of the effects of normal saline on mortality in intensive care

Abstract

Introduction and objective: To evaluate, by means of a meta-analysis, the effect of normal saline on mortality in intensive care patients, when compared with the use of balanced crystalloids.

Material and method: Published controlled clinical trials, randomised and sequential prospective studies in time, evaluating the mortality when physiological saline was used in patients admitted to intensive care units. Electronic search was performed in Medline, Embase, Cochrane Library, ISI Proceedings, and Web of Science, as well as a manual search of selected references. An independent evaluation was performed by 2 investigators. Discrepancies were resolved by consensus in the working group. Contingency tables were performed, and the OR with confidence intervals of each study were obtained. Heterogeneity was assessed by I^2 . Publication bias was assessed using funnel plot and Egger test.

Results: A total of 8 articles were selected for the meta-analysis of mortality, which included a total of 20,684 patients. A significant association was observed between the use of saline and mortality in intensive care patients (OR 1.0972; 95% CI 1.0049-1.1979), when compared to the use of balanced crystalloids. No statistical evidence of publication bias (Egger, $P = .5349$) was found. In the sensitivity analysis, none of the studies substantially modified the overall outcome if it was eliminated from the meta-analysis.

Conclusions: There may be an increase in mortality associated with the use of saline in patients admitted to intensive care when comparing with the use of balanced crystalloids.

© 2018 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Durante décadas el suero salino (SS) ha sido el fluido de reanimación y mantenimiento más utilizado en las unidades de cuidados intensivos (UCI)¹; no obstante, al igual que el resto de los fluidos, no ha sido evaluado formalmente en cuanto a seguridad y eficacia². Sin embargo, el conocimiento actual de la fisiopatología de fluidos y glicocalix³, y el desarrollo de hipercloremia, acidosis metabólica y fracaso renal agudo asociado a su empleo han podido invertir esa tendencia^{4,5}. Por otro lado, la utilización de soluciones cristaloideas equilibradas o balanceadas, que se asemejan más a la composición electrolítica del plasma, presenta potenciales beneficios debido en parte al menor contenido de cloro en su formulación^{6,7}.

No obstante, los resultados de aquellos estudios que buscaron diferencias clínicas entre el empleo de SS y los balanceados no son homogéneos. Algunos muestran que, en comparación con sueros de alto contenido en cloro, las soluciones balanceadas reducen el riesgo de fracaso renal agudo, el uso de terapias de reemplazo renal, coagulopatía y el uso de la transfusión de sangre, mientras que otros no han mostrado beneficio alguno⁸⁻¹¹.

El objetivo del presente metaanálisis es evaluar el efecto que sobre la mortalidad tiene el SS comparado con las soluciones balanceadas en el ámbito de las UCI.

Material y métodos

Se ha realizado un metaanálisis de ensayos clínicos controlados, aleatorizados y estudios prospectivos secuenciales en

el tiempo, que evaluaron la mortalidad del SS en enfermos ingresados en UCI. Se incluyeron estudios realizados en adultos (edad igual o superior a los 18 años) ingresados en UCI. La intervención a estudio fue la administración de fluidos de mantenimiento o reanimación de tipo cristaloide (balanceado o no balanceado). El desenlace primario estimado fue la mortalidad por cualquier causa en UCI u hospitalaria. Los puntos de corte más frecuentes fueron la mortalidad al día 28 o a los 60 días.

La búsqueda bibliográfica se realizó en las siguientes bases de datos: Medline, Embase, biblioteca Cochrane, ISI Proceedings y Web of Science, y se utilizaron los siguientes descriptores MeSH: «saline», «normal saline», «isotonic saline», «balanced crystalloids», «balanced solutions» y «adult», unidos por el operador «AND». Los límites aplicados fueron: «Adult-all», «Human» y «Clinical Trial-all». Se amplió la búsqueda con términos relacionados, basándose en la bibliografía inicialmente revisada («low-chloride solutions», «high-chloride solutions», etc.). Inicialmente se seleccionaron todos los artículos que cumplieran criterios de inclusión hasta diciembre de 2017.

La búsqueda fue desarrollada por 2 investigadores de forma independiente, sin limitación de idioma. Las discrepancias surgidas fueron solventadas por un tercer investigador. Finalmente se realizó una búsqueda complementaria a partir de la bibliografía de las fuentes anteriores.

Fueron considerados criterios de exclusión: estudios irrelevantes (sin información sobre la fluidoterapia utilizada); estudios de revisión, tales como comentarios o editoriales; y estudios que no aportasen resultados de mortalidad o no estuviesen realizados en el ámbito de una UCI.

Extracción de los datos

La extracción de los datos se llevó a cabo de forma independiente por 2 investigadores (AGC, MOL); en caso de discordancia entre ambos esta se resolvería mediante consenso dentro del grupo.

Los datos de cada artículo fueron calculados de forma estandarizada. Se incluyó el valor de la odds ratio (OR) de cada ensayo con intervalos de confianza al 95% (IC 95%).

Valoramos el riesgo de sesgo para cada ensayo utilizando la herramienta para riesgo de sesgo Cochrane¹².

Análisis de los datos

El cálculo de la OR y su IC 95% se realizó ponderando por el inverso de la varianza. La heterogeneidad se calculó mediante la I^2 , utilizándose el modelo de efectos fijos para I^2 menores del 25% y el de efectos aleatorios para I^2 por encima de dicho nivel^{13,14}. La presencia de sesgo de publicación se detectó aplicando el test de Egger¹⁵, considerando estadísticamente significativa una $p < 0,01$, y gráficamente mediante funnel plot¹⁶. Como análisis de sensibilidad, para comprobar la influencia de los estudios individuales en el resultado global se repitieron los cálculos después de eliminar uno a uno todos los estudios incluidos. Los análisis se realizaron empleando el software STATA v. 14.

Resultados

Con los criterios de búsqueda establecidos, después de eliminar los trabajos duplicados se identificaron 187 publicaciones, de las cuales 71 ensayos fueron elegibles para su valoración más detallada. Tras revisar la metodología se excluyeron 63 artículos por no cumplir alguno de los criterios de inclusión, por lo que fueron incluidos 8 estudios para el análisis de mortalidad (fig. 1).

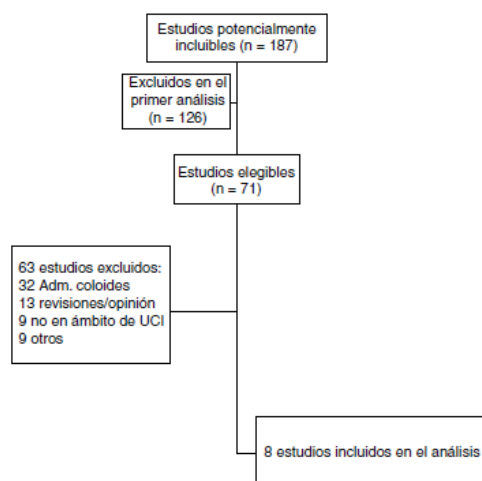


Figura 1 Diagrama de flujo.

La valoración del riesgo de sesgo para cada estudio se muestra en la tabla 1.

Dos de los estudios seleccionados (Wu et al.¹⁷, Van Zyl et al.¹⁸), aunque facilitan los datos de mortalidad, no presentan contribución en los resultados finales del metaanálisis al no registrarse ninguna muerte en ninguna de las ramas.

Los 8 artículos incluidos en el metaanálisis fueron los de Wu et al.¹⁷, Van Zyl et al.¹⁸, Yunos et al.¹⁰, Young et al.¹⁹, Young et al.¹¹, Semler et al.²⁰, Verma et al.²¹ y Semler et al.²². La tabla 2 resume las características principales de los artículos seleccionados.

Al metaanalizar los resultados observamos un aumento del riesgo de muerte asociado a la administración de suero fisiológico (OR 1,08; IC 95% 1,005-1,17) respecto al uso de cristaloideos balanceados (fig. 2). Se utilizó el modelo de efectos fijos dada la alta heterogeneidad de los estudios incluidos ($I^2 = 0\%$). No se encontró evidencia estadística ($p = 0,539$) en el test de Egger (funnel plot en la figura 3). En el análisis de sensibilidad (tabla suplementaria 1 disponible en la web) ninguno de los estudios modificó sustancialmente el resultado global al ser eliminado del metaanálisis.

El metaanálisis de los resultados de desarrollo de insuficiencia renal no mostró asociación entre el uso de SS y el desarrollo de insuficiencia renal (OR 1,00; IC 95% 0,99-1,09) (fig. 4). Los resultados del funnel plot se muestran en la figura 5.

Discusión

El presente metaanálisis muestra un aumento significativo de la mortalidad en UCI asociado al empleo de SS en las UCI, en comparación con la administración de cristaloideos balanceados.

En esta misma línea, los resultados previos²³, después de analizar la elección de los fluidos en las fases iniciales de la sepsis, evidenciaban que cuando a la reanimación con solución salina se le adicionaba una solución balanceada, la mortalidad intrahospitalaria de estos enfermos disminuía del 20,2 al 17,17% ($p > 0,001$), con el dato sobreañadido de no aumentar costes ni días de ingreso hospitalario⁸. En este sentido, ya se había planteado la preocupación sobre si el uso de SS en la reanimación de pacientes críticos era una práctica clínica adecuada²⁴.

Desde un punto de vista fisiológico, el hecho de que los líquidos balanceados imiten la composición homeostática de los fluidos corporales en mayor medida que los fluidos no balanceados parece una justificación biológica suficientemente consistente para entender una mortalidad más baja con soluciones cristaloideas equilibradas frente al SS^{8,25}.

En este contexto, es un hecho contrastado y probado que las soluciones de reanimación con niveles supranormales de cloro en los enfermos críticos provocan hipercloremia y acidosis, y aumentan las situaciones de fracaso de la función renal y la mortalidad de nuestros pacientes¹⁸. Sin embargo, nuestro trabajo no permite aclarar la relación entre el desarrollo de insuficiencia renal y el uso de SS. Por otro lado, otro dato probado es que la hipercloremia se ha relacionado con la mortalidad independientemente del volumen de reanimación empleado²⁶.

Tabla 1 Valoración del riesgo de sesgo para cada ensayo utilizando la herramienta Cochrane

	Wu et al. ¹⁷ , 2011	Yunos et al. ¹² , 2012	Van Zyl et al. ¹⁸ , 2012	Young et al. ¹⁹ , 2014	Young et al. ¹¹ , 2015	Verma et al. ²¹ , 2016	Semler et al. ²⁰ , 2016	Semler et al. ²² , 2018
Generación aleatoria de la secuencia (sesgo de selección)								
Asignación oculta (sesgo de selección)								
Cegado de participantes y personal (sesgo de ejecución)								
Evaluación ciega de resultados (sesgo de detección)		?		?	?	?	?	?
Datos incompletos de los resultados (sesgo de retirada)								
Información selectiva (sesgo de información)								

Rojo: alto riesgo de sesgo. Verde: bajo riesgo de sesgo. ?: Riesgo de sesgo incierto.
Fuente: Higgins et al.¹².

Tabla 2 Principales características de los estudios incluidos en el metaanálisis

Autores	Año	Número de pacientes	Número de centros	Enfermedad estudiada	Tipo de balanceado	Periodo de seguimiento
Wu et al. ¹⁷	2011	40	MC	Pancreatitis	RL	Ingreso hospitalario
Van Zyl et al. ¹⁸	2012	57	MC	CAD	RL	Ingreso hospitalario
Yunos et al. ¹⁰	2012	1.533	UC	Mixto	RL + PL	Ingreso hospitalario
Young et al. ¹⁹	2014	65	UC	Trauma	PL	30 días
Young et al. ¹¹	2015	2.262	MC	Mixto	PL	Ingreso hospitalario
Semler et al. ²⁰	2016	974	UC	Mixto	RL o PL	30 días
Verma et al. ²¹	2016	70	MC	Mixto	PL	Ingreso hospitalario
Semler et al. ²²	2017	15.802	UC	Mixto	RL o PL	Ingreso hospitalario

CAD: cetoacidosis diabética; MC: multicéntrico; PL: Plasmalyte; RL: Ringer Lactato; UC: unicéntrico.

Atendiendo a las implicaciones clínicas de estos efectos, la British Consensus Guidelines on Intravenous Fluid Therapy for Adult Surgical Patients recomienda el uso de cristaloides equilibrados en lugar de solución salina isotónica en la mayoría de los entornos de forma rutinaria²⁷.

Nuestro trabajo presenta algunas limitaciones que deben ser consideradas. La mayor limitación viene determinada por el inapropiado enmascaramiento realizado en la mitad de los estudios analizados. De hecho, un doble ciego, considerado apropiado, se ha aplicado únicamente en 3 estudios, que no supera el 10% del peso del metaanálisis^{9,11,13,15}.

También es importante señalar que una gran parte de los estudios realizados en cuidados intensivos presentan una considerable heterogeneidad respecto a los diagnósticos primarios de los enfermos y las enfermedades subyacentes de los mismos. Un tratamiento puede ser beneficioso para un subgrupo de pacientes, mientras que puede ser perjudicial para otro²⁸.

A pesar de reconocer la necesidad de disponer de SS en las unidades de críticos, no es menos cierto a la luz de nuestros resultados y de las últimas publicaciones²⁹ reportadas que debería protocolizarse su uso y no infravalorar estos resultados.

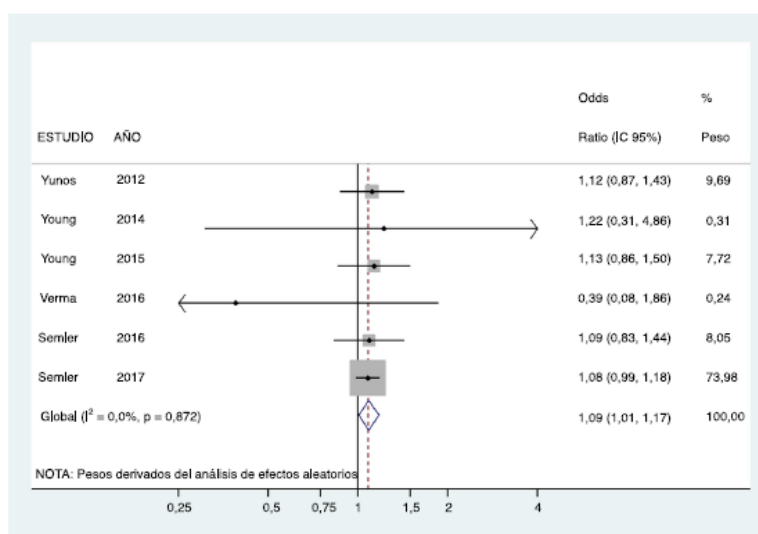


Figura 2 Forest plot de la relación sueroterapia-mortalidad.

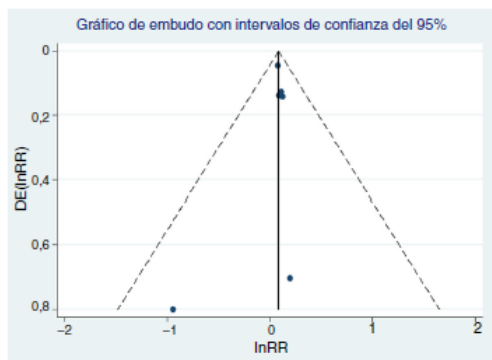


Figura 3 Funnel plot de la relación sueroterapia-mortalidad.

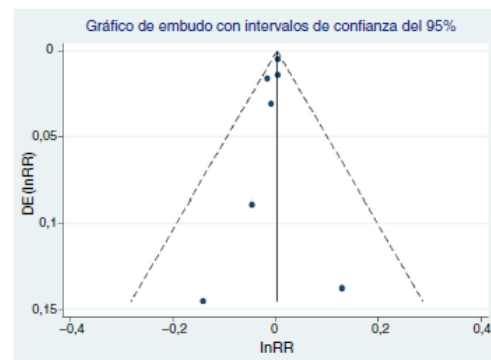


Figura 5 Funnel plot de la relación sueroterapia-insuficiencia renal.

Estamos hablando de que la medida a adoptar para aumentar la supervivencia de nuestros pacientes podría consistir únicamente en la no utilización sistemática de un suero de reanimación y mantenimiento predeterminado. La mayor ventaja de esta medida es su aplicabilidad por coste-beneficio. Consideramos que está muy lejos de los grandes

desembolsos económicos que con frecuencia requiere la implantación de nuevas tecnologías en nuestros enfermos (sistemas de circulación extracorpórea, máquinas de terapias de sustitución orgánica, etc.).

En conclusión, con base en los resultados obtenidos, la utilización de SS en las UCI debería realizarse con la precaución debida.

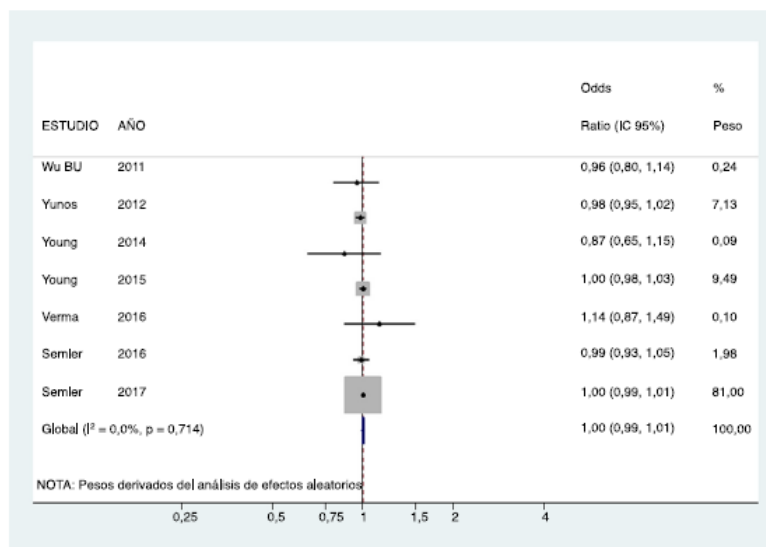


Figura 4 Forest plot de la relación sueroterapia-insuficiencia renal.

Conflicto de intereses

El Dr. Alejandro González-Castro reconoce como posible conflicto de intereses haber realizado trabajos de colaboración con la empresa Baxter. El resto de los autores declara no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.redar.2018.06.007>.

Bibliografía

- Finfer S, Liu B, Taylor C, Bellomo R, Billot L, Cook D, et al., SAFE TRIPS Investigators. Resuscitation fluid use in critically ill adults: An international cross-sectional study in 391 intensive care units. *Crit Care*. 2010;14:R185.
- Myburgh J. Patient-centered outcomes and resuscitation fluids. *N Engl J Med*. 2018;378:862-3.
- Ripollés-Melchor J, Chappell D, Espinosa Á, Mhyten MG, Abad-Gurumeta A, Bergese SD, et al. Perioperative fluid therapy recommendations for major abdominal surgery. Via RICA recommendations revisited. Part I: Physiological background. *Rev Esp Anestesiología Reanim*. 2017;64:328-38.
- Taylor CB, Hammond NE, Laba TL, Watts N, Thompson K, Saxena M, et al., FLUID TRIPS DCE. Drivers of choice of resuscitation fluid in the intensive care unit: A discrete choice experiment. *Crit Care Resusc*. 2017;19:134-41.
- Hammond NE, Taylor C, Finfer S, Machado FR, An Y, Billot L, et al., Fluid-TRIPS and Fluids Investigators; George Institute for Global Health, The ANZICS Clinical Trials Group, BRICNet, and the REVA research Network. Patterns of intravenous fluid resuscitation use in adult intensive care patients between 2007 and 2014: An international cross-sectional study. *PLoS One*. 2017;12:e0176292.
- Bandak G, Kashani KB. Chloride in intensive care units: A key electrolyte. *F1000Res*. 2017;6:1930.
- González-Castro A, Rodríguez-Borregan JC, Azcune O. Hyperchloremia as a confounding variable in fluid therapy studies. *Rev Esp Anestesiología Reanim*. 2016;63:366-7.
- González-Castro A, Ortiz-Lasa M, Leizaola O, Salgado E, Irriguible T, Sánchez-Satorra M, et al. Fluid balance and chloride load in the first 24 h of ICU admission and its relation with renal replacement therapies through a multicentre, retrospective, case-control study paired by APACHE-II. *Rev Esp Anestesiología Reanim*. 2017;64:243-9.
- González-Castro A, Peñasco Y, Rodríguez-Borregan JC, Ortiz-Lasa M. The SPLIT trial: Anything new in critical care fluid therapy? *Med Intensiva*. 2016;40:136-7.
- Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA*. 2012;308:1566-72.
- Young P, Bailey M, Beasley R, Henderson S, Mackle D, McArthur C, et al., SPLIT Investigators; ANZICS CTG. Effect of a buffered crystalloid solution vs saline on acute kidney injury among patients in the Intensive Care Unit: The SPLIT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314:1701-10.
- Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al., The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.
- Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002;21:1539-58.
- DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986;7:177-88.
- Egger M, Davey SG, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997;315:629-34.
- Light RJ, Pillemer DB. Summing up: The science of reviewing research. Cambridge, MA: Harvard University Press.; 1984.
- Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, Repas K, Delee R, Yu S, et al. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:710-7.
- Van Zyl DG, Rheeder P, Delport E. Fluid management in diabetic-acidosis-Ringer's lactate versus normal saline: A randomized controlled trial. *QJM*. 2012;105:337-43.
- Young JB, Utter GH, Schermer CR, Galante JM, Phan HH, Yang Y, et al. Saline versus Plasma-Lyte A in initial resuscitation of trauma patients: A randomized trial. *Ann Surg*. 2014;259:255-62.
- Semler MW, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Stollings JL, Self WH, Siew ED, et al., SALT Investigators and the Pragmatic Critical Care Research Group. Balanced crystalloids versus saline in the intensive care unit: The SALT randomized trial. *Am J Crit Care Med*. 2016;195:1362-72.
- Verma B, Luethi N, Cioccarli L, Lloyd-Donald P, Crisman M, Eastwood G, et al. A multicentre randomised controlled pilot study of fluid resuscitation with saline or Plasma-Lyte 148 in critically ill patients. *Crit Care Resusc*. 2016;18:205-12.
- Semler MW, Self WH, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Wang L, Byrne DW, et al., SMART Investigators and the Pragmatic Critical Care Research Group. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2018;378:829-39.
- Raghuathan K, Bonavia A, Nathanson BH, Beadles CA, Shaw AD, Brookhart MA, et al. Association between initial fluid choice and subsequent in-hospital mortality during the resuscitation of adults with septic shock. *Anesthesiology*. 2015;123:1385-93.
- Angus DC, Barnato AE, Bell D, Bellomo R, Chong CR, Coats TJ, et al. A systematic review and meta-analysis of early goal-directed therapy for septic shock: The ARISE ProCESS and ProMISE Investigators. *Intensive Care Med*. 2015;41:1549-60.
- Morgan TJ. The ideal crystalloid - What is 'balanced'? *Curr Opin Crit Care*. 2013;19:299-307.
- Shaw AD, Raghuathan K, Peyerl FW, Munson SH, Paluszkiwicz SM, Schermer CR. Association between intravenous chloride load during resuscitation and in-hospital mortality among patients with SIRS. *Intensive Care Med*. 2014;40:1897-905.
- Powell-Tuck J, Gosling P, Lobo DN, Allison SP, Carlson GL, Gore M, et al. British consensus guidelines on intravenous fluid therapy for adult surgical patients (GIFTASUP). London: NHS National Library of Health; 2009.
- Ospina-Tascon GA, Buchele GL, Vincent JL. Multicenter, randomized, controlled trials evaluating mortality in intensive care: Doomed to fail? *Crit Care Med*. 2008;36:1311-22.
- Self WH, Semler MW, Wanderer JP, Wang L, Byrne DW, Collins SP, et al., SALT-ED Investigators. Balanced crystalloids versus saline in noncritically ill adults. *N Engl J Med*. 2018;378:819-28.

9. Tablas

Tabla 1. Variables clínicas y demográficas en casos y controles, durante las primeras 24 horas de ingreso.

Anexos y Tablas

Variable	Categoría	Casos n=142	Controles n=168	p
Edad (media(DE))		64.15(12.73)	65.14(15.69)	0,548
Apache (media(DE))		25.77(7.09)	24.67(6.59)	0,1591
Sexo	Mujer (n (%))	43(30.28)	75(44.64)	0,0095
	Hombre(n (%))	99(69.72)	93(55.36)	
Comorbilidades				
Hipertensión	No (n (%))	62(43.66)	80(47.62)	0,4860
	Sí (n (%))	80(56.34)	88(52.38)	
Diabetes Mellitus	No (n (%))	97(68.31)	115(68.45)	0,1260
	Sí (n (%))	45(31.69)	53(31.55)	
Cardiopatía	No (n (%))	97 (68,31)	115 (68,45)	0,9785
	Sí (n (%))	45 (31,69)	53 (31,55)	
EPOC	No (n (%))	119 (83,80)	141 (83,93)	0,5489
	Sí (n (%))	23 (16.20)	27 (16,07)	
IRC	No (n (%))	110(77.46)	151(89.88)	0,0028
	Sí (n (%))	32(22.54)	17(10.12)	
Sepsis	No (n (%))	41(28.87)	101(60.12)	3,77E-08
	Sí (n (%))	101(71.13)	67(39.88)	
Exposición a nefrotóxicos				
Glucopéptidos	No (n (%))	109(76.76)	137(81.55)	0,2995
	Sí (n (%))	33(23.24)	31(18.45)	
Amikacina	No (n (%))	129(90.85)	162(96.43)	0,0411
	Sí (n (%))	13(9.15)	6(3.57)	
Furosemida	No (n (%))	92(64.79)	111(66.07)	0,8129
	Sí (n (%))	50(35.21)	57(33.93)	
Colistina	No (n (%))	131(92.25)	159(94.64)	0,3936
	Sí (n (%))	11(7.75)	9(5.36)	
AINE	No (n (%))	130(91.55)	134(79.76)	0,0036
	Sí (n (%))	12(8.45)	34(20.24)	

Anexos y Tablas

Procedencia				
	Emergencias	2(1.41)	9(5.36)	0,0659
	Otro centro	23(16.20)	23(13.69)	
	Planta hospital	37(26.06)	41(24.40)	
	Quirófano	25(17.61)	16(9.52)	
	Urgencias	55(38.73)	79(47.02)	

Anexos y Tablas

Tabla 2. Variables analíticas al ingreso y a las 24 horas.

Variable	Casos n=142	Controles n=168	p
Creatinina al ingreso(media(DE))	3,44(2,70)	1,85(1,56)	<0,0001
Creatinina a las 24 horas (media(DE))	2,49(1,84)	1,57(1,38)	<0,0001
Delta Creatinina (media(DE))	-0,96(1,47)	-0,28(0,49)	<0,0001
Urea al ingreso (media(DE))	116,63(89,26)	73,09(58,87)	<0,0001
Urea a las 24 horas (media(DE))	90,31(64,66)	68,50(53,52)	0,0013
Delta urea(media(DE))	-26,32(53,30)	-4,59(23,78)	<0,0001
Cloro al ingreso (media(DE))	104,01(6,26)	104,07(6,23)	0,9441
Cloro a las 24 horas (media(DE))	105,04(6,36)	106,48(5,78)	0,0716
Delta Cloro (media(DE))	1,35(3,59)	2,13(5,37)	0,2204
Potasio al ingreso(media(DE))	4,57(1,19)	4,14(0,93)	0,0006
Potasio a las 24 horas(media(DE))	4,24(0,85)	3,95(0,65)	0,0006
Delta potasio (media(DE))	-0,33 (1,13)	-0,20 (0,85)	0,2574
pH al ingreso (media(DE))	7, 27 (0,13)	7,31 (0,13)	0,0091
pH a las 24 horas (media(DE))	7,33 (0,08)	7,37 (0,11)	0,0001
Delta pH(media(DE))	0,06 (0,13)	0,06 (0,13)	0,8799

Anexos y Tablas

Tabla 3. Variables fluidoterápicas durante las primeras 24 horas de ingreso.

Variable	Casos n=142	Controles n=168	p
Balance hídrico total	3663,89(3164,79)	1951,14(2552,00)	0,0000
Suero salino (media(DE))	1533,44(1500,42)	1710,26(1414,98)	0,2871
Ringer lactato (media(DE))	149,65(370,76)	169,52(520,58)	0,7038
Ringer acetato (media(DE))	86,77(345,74)	29,76(151,86)	0,0547
Albúmina (media(DE))	26,06(63,22)	26,61(64,93)	0,9400
Gelatina balanceada (media(DE))	35,21(153,54)	38,69(181,45)	0,8570
Gelatina no balanceada (media(DE))	92,96(203,04)	114,58(227,02)	0,3813
Coloides (media(DE))	26,69(17,08)	28,29(18,42)	0,6211
Cloro mEq(media(DE))	275,78(242,67)	302,55(225,90)	0,3158
Magnesio mEq(media(DE))	1,38(0,90)	1,00(0,42)	0,1545
Sodio mEq(media(DE))	351,9 (231,0)	337,3 (223,0)	0,5983
Potasio mEq(media(DE))	351,94(231,02)	337,30(222,98)	0,6778
Calcio mEq(media(DE))	5,31(2,48)	5,69(4,97)	0,3780

Anexos y Tablas

Tabla 4. Análisis de la influencia del balance hídrico sobre el desarrollo de IRA-TRR precoz.

Exposición	Casos/Controles	OR (IC 95%)	p
Balance hídrico 24 h (cada 500 ml)	58/161	1,13 (1,06-1,21)	0,0001
Análisis estratificado por combinación de fluidos administrados			
Suero salino	24/85	1,18 (1,06-1,32)	0,0026
Suero salino + Balanceado	6/17	1,13 (0,97-1,33)†	0,1209
Suero salino + Coloide	7/31	1,14 (0,93-1,39) †	0,2032
Suero salino + Balanceado + Coloide	3/13	1,19 (0,82-1,74) †	0,3578
No suero salino	18/15	1,09 (0,98-1,20) †	0,1114
Análisis estratificado por Cloro Total (mEq)			
Cloro mEq Cuartil 1 (≤ 154)	21/54	1,12 (1,01-1,23)	0,0235
Cloro mEq Cuartil 2 (154-214)	5/33	1,80 (0,90-3,63)	0,0979
Cloro mEq Cuartil 3 (214-390,9)	17/34	1,27 (1,02-1,57)	0,0300
Cloro mEq Cuartil 4 ($> 390,9$)	15/40	1,11 (0,98-1,26)	0,0922
Análisis estratificado por Delta Cloro			
Delta cloro Cuartil 1 (≤ -1)	14/34	1,31 (1,10-1,56)	0,0028
Delta cloro Cuartil 2 ($-1 \leq 2$)	5/23	0,99 (0,76-1,30)	0,9465
Delta cloro Cuartil 3 ($2 \leq 4$)	10/32	1,08 (0,92-1,26)	0,3600
Delta cloro Cuartil 4 (> 4)	5/28	1,28 (0,88-1,86)	0,2007
Análisis estratificado por desarrollo de Hipercloremia			
Hipercloremia Sí	11/74	1,22 (1,04-1,43)	0,0141
Hipercloremia No	28/50	1,10 (1,00-1,20)	0,0431

Ajustado por: edad (años), sexo, APACHE-II, antecedente de enfermedad renal crónica (sí, no) y sepsis como motivo de ingreso en UCI (sí,no)

†: Análisis crudo

Anexos y Tablas

Tabla 5. Análisis de la influencia del balance hídrico sobre el desarrollo de IRA-TRR tardía.

Exposición	Casos/Controles	OR (95% CI)	p
Balance hídrico 24 h (cada 500 ml)	68/161	1,10 (1,03-1,17)	0,0040
Análisis estratificado por combinación de fluidos administrados			
Suero salino	28/85	1,16 (1,05-1,28)	0,0047
Suero salino + Balanceado	8/17	1,24 (0,77-2,01)	0,3769
Suero salino + Coloide	13/31	0,92 (0,77-1,10)	0,3755
Suero salino + Balanceado + Coloide	7/13	1,23 (0,84-1,81)	0,2856
No suero salino	12/15	1,18 (0,97-1,43)	0,0909
Análisis estratificado por Cloro Total (mEq)			
Cloro mEq Cuartil 1 (≤ 154)	25/54	1,20 (1,06-1,35)	0,0035
Cloro mEq Cuartil 2 (154-214)	12/33	1,01 (0,84-1,21)	0,9020
Cloro mEq Cuartil 3 (214-390,9)	12/33	1,34 (1,06-1,70)	0,0160
Cloro mEq Cuartil 4 ($> 390,9$)	19/41	1,00 (0,89-1,12)	0,9995
Análisis estratificado por Delta Cloro			
Delta cloro Cuartil 1 (≤ -1)	12/34	1,04 (0,90-1,19)	0,6009
Delta cloro Cuartil 2 ($-1 \leq 2$)	18/36	1,15 (1,01-1,31)	0,0348
Delta cloro Cuartil 3 ($2 \leq 4$)	8/19	1,28 (0,93-1,76)	0,1312
Delta cloro Cuartil 4 (> 4)	14/28	1,07 (0,91-1,27)	0,4156
Análisis estratificado por desarrollo de Hipercloremia en las primeras 24 horas			
Sí	31/74	1,12 (1,01-1,24)	0,0380
No	26/50	1,11 (1,01-1,22)	0,0332

Ajustado por: edad (años), sexo, APACHE-II, antecedente de enfermedad renal crónica (sí, no) y sepsis como motivo de ingreso en UCI (sí,no)

Anexos y Tablas

Tabla 6. Análisis de la influencia del tipo fluido y sus combinaciones en el desarrollo de IRA-TRR precoz.

Exposición	Categoría	Casos/Controles	OR (95% CI)	p
Suero salino	No	20/17	1	0,0008
	Sí	40/151	0,25 (0,11-0,56)	
Ringer Lactato	No	51/142	1	0,8733
	Sí	9/26	1,07 (0,44-2,61)	
Ringer Acetato	No	56/161	1	0,7642
	Sí	4/7	1,24 (0,30-5,12)	
Cristaloides Balanceados	No	48/136	1	0,8638
	Sí	12/32	1,07 (0,48-2,41)	
Albúmina	No	46/130	1	0,8262
	Sí	14/38	1,09 (0,50-2,36)	
Gelafundina balanceada	No	57/160	1	0,8587
	Sí	3/8	1,14 (0,26-5,04)	
Gelafundina no balanceada	No	50/132	1	0,8839
	Sí	10/36	1,07 (0,45-2,50)	
Gelatinas	No	47/124	1	0,8205
	Sí	13/44	1,09 (0,50-2,39)	
Coloides	No	37/100	1,00 (1,00-1,00)	0,8745
	Sí	23/68	1,06 (0,54-2,07)	
Buffer	No	24/90	1	0,6877
	Sí	6/17	1,26 (0,40-3,96)	
Buffer (mEq/L)		60/168	1,00 (0,98-1,02)	0,7976

Ajustado por: edad (años), sexo, APACHE-II, antecedente de enfermedad renal crónica (sí, no) y sepsis como motivo de ingreso en UCI (sí,no)

Anexos y Tablas

Tabla 7. Análisis de la influencia del tipo de fluido y sus combinaciones en el desarrollo de IRA-TRR tardía.

Exposición	Categoría	Casos/Controles	OR (95% CI)	p
Suero salino	No	17/17	1	0,0163
	Sí	65/151	0,38 (0,17-0,84)	
Ringer Lactato	No	68/142	1	0,9211
	Sí	14/26	1,04 (0,48-2,27)	
Ringer Acetato	No	75/161	1	0,4104
	Sí	7/7	1,68 (0,49-5,80)	
Cristaloides Balanceados	No	62/136	1,00 (1,00-1,00)	0,5852
	Sí	20/32	1,22 (0,60-2,46)	
Albúmina	No	68/130	1	0,6065
	Sí	14/38	0,82 (0,39-1,72)	
Gelafundina balanceada	No	77/160	1	0,1732
	Sí	5/8	2,42 (0,68-8,67)	
Gelafundina no balanceada	No	66/132	1	0,4868
	Sí	16/36	1,29 (0,63-2,68)	
Gelatinas	No	61/124	1	0,1860
	Sí	21/44	1,58 (0,80-3,12)	
Coloides	No	50/100	1,00 (1,00-1,00)	0,3652
	Sí	32/68	1,32 (0,72-2,42)	
Buffer	No	59/132	1	0,3837
	Sí	23/36	1,35 (0,69-2,63)	
Buffer (mEq/L)		82/168	1,01 (1,00-1,03)	

Ajustado por: edad (años), sexo, APACHE-II, antecedente de enfermedad renal crónica (sí, no) y sepsis como motivo de ingreso en UCI (sí,no)

Anexos y Tablas

Tabla 8. Análisis de la influencia del grupo de fluido administrado en el desarrollo de IRA-TRR precoz.

Exposición	Categoría	Casos/Controles	OR (95% CI)	p
GRUPO DE FLUIDO	Suero salino	24/90	1	
	Suero salino + Balanceado	6/17	1,26 (0,40-3,96)	0,6877
	Suero salino + Coloide	7/31	1,26 (0,45-3,51)	0,6539
	Suero salino + Balanceado + Coloide	3/13	1,16 (0,28-4,86)	0,8352
	No suero salino	20/17	4,42 (1,84-10,66)	0,0009

Ajustado por: edad (años), sexo, APACHE-II, antecedente de enfermedad renal crónica (si, no) y sepsis como motivo de ingreso en UCI (si,no)

Tabla 9. Análisis de la influencia del grupo de fluido administrado en el desarrollo de IRA-TRR tardía.

Exposición	Categoría	Casos/Controles	OR (95% CI)	p
GRUPO DE FLUIDO	Suero salino	34/90	1	
	Suero salino + Balanceado	10/17	1,14 (0,41-3,14)	0,8023
	Suero salino + Coloide	14/31	1,90 (0,82-4,39)	0,1315
	Suero salino + Balanceado + Coloide	7/13	2,69 (0,88-8,27)	0,0834
	No suero salino	17/17	3,42 (1,45-8,09)	0,0051

Ajustado por: edad (años), sexo, APACHE-II, antecedente de enfermedad renal crónica (si, no) y sepsis como motivo de ingreso en UCI (si,no)

Anexos y Tablas

Tabla 10. Análisis de la influencia las variables relacionadas con el cloro en el desarrollo de IRA-TRR precoz.

Exposición	Categoría	Casos/Controles	OR (IC 95%)	p
Delta cloro (mEq)	Cuartil 1 (≤ -1)	16/35	1	
	Cuartil 2 ($-1 < \leq 2$)	5/25	0,45 (0,13-1,58)	0,2150
	Cuartil 3 ($2 < \leq 4$)	10/32	0,70 (0,25-1,97)	0,5032
	Cuartil 4 (> 4)	5/28	0,36 (0,11-1,19)	0,0932
Cloro (mEq)	Cuartil 1 (≤ 154)	23/59	1	
	Cuartil 2 (154-214)	5/34	0,41 (0,13-1,28)	0,1243
	Cuartil 3 (214-390,9)	17/34	0,97 (0,42-2,24)	0,9480
	Cuartil 4 ($> 390,9$)	15/41	0,86 (0,37-2,03)	0,7374
Hipercloremia 24h	No	28/53	1	
	Sí	13/74	0,27 (0,12-0,63)	0,0024
Cloro ingreso (mEq)	Hipocloremia	8/18	1	
	Normocloremia	26/73	1.16 (0.38-3.51)	0.7924
	Hipercloremia	7/36	0.45 (0.12-1.64)	0.2239

Ajustado por: edad (años), sexo, APACHE-II, antecedente de enfermedad renal crónica (sí, no) y sepsis como motivo de ingreso en UCI (sí,no)

Tabla 11. Análisis de la influencia las variables relacionadas con el cloro en el desarrollo de IRA-TRR tardía.

Exposición	Categoría	Cases/Controles	OR (95% CI)	p
Delta cloro (mEq)	Cuartil 1 (≤ -1)	13/35	1	
	Cuartil 2 ($-1 < \leq 2$)	24/38	1,84 (0,74-4,54)	0,1869
	Cuartil 3 ($2 < \leq 4$)	9/19	1,66 (0,54-5,07)	0,3729
	Cuartil 4 (> 4)	15/28	1,39 (0,51-3,79)	0,5253
Cloro (mEq)	Cuartil 1 (≤ 154)	35/59	1	
	Cuartil 2 (154-214)	13/34	0,82 (0,35-1,91)	0,6472
	Cuartil 3 (214-390,9)	14/33	0,54 (0,23-1,26)	0,1527
	Cuartil 4 ($> 390,9$)	20/42	0,74 (0,34-1,59)	0,4347
Hipercloremia 24h	No	32/53	1	
	Sí	34/74	0,75 (0,38-1,49)	0,4161
Cloro ingreso (mEq)	Hipocloremia	11/18	1	.
	Normocloremia	37/73	0.77 (0.28-2.12)	0.6151
	Hipercloremia	18/36	0.77 (0.26-2.34)	0.6505

Ajustado por: edad, sexo, APACHE-II, antecedente de enfermedad renal crónica y sepsis como motivo de ingreso en UCI

10. Bibliografía

Adamson RH, Lenz JF, Zhang X, Adamson GN, Weinbaum S, Curry FE. Oncotic pressures opposing filtration across nonfenestrated rat microvessels. *J Physiol*. 2004; 557(3):889–907.

Aguirre P, Orallo M, Pereira D, Prieto P. Papel de la albumina en cuidados críticos. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2014;61(9):497-504.

Alvarado R, Chung KK, Cancio LC, Wolf SE. Burn resuscitation. *Burns*. 2009;35(1):4-14.

Andrews B, Semler MW, Muchemwa L, Kelly P, Lakhi S, Heimbürger DC et al. Effect of an Early Resuscitation Protocol on In-hospital Mortality Among Adults With Sepsis and Hypotension: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(13):1233-1240.

Anname D, Siami S, Jaber S, Martin C, Elatrous S, Declère AD et al. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: The CRISTAL randomized trial. *JAMA*. 2013;310(17):1809-1817.

Awad S, Allison SP, Lobo DN. The history of 0.9% saline. *Clinical Nutrition*. 2008; 27(2):179-188.

Bagshaw SM, Berthiaume LR, Delaney A, Bellomo R. Continuous versus intermittent renal replacement therapy for critically ill patients with acute kidney injury: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 2008;36(2):610-617.

Bartels K, Thiele RH, Gan TJ. Rational fluid management in today's ICU practice. *Crit Care*. 2013;17(1):S6.

Basora M, Colomina M.J, Moral V, Asuero de Lis M.S, Boix E, Jover J.L, et al. Clinical practice guide for the choice of perioperative volume-restoring fluid in adult patients undergoing non-cardiac surgery. *Rev Esp Anestesiología Reanimación* 2016;63(1):29-47.

Bentley ML, Corwin HL, Dasta J. Drug-induced acute kidney injury in the critically ill adult: recognition and prevention strategies. *Crit Care Med*. 2010;38(6):169-174.

Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Defining acute renal failure: physiological principles. *Int Care Med*. 2004;30(1):33-37.

Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure: definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: The Second International. *Crit Care*. 2004;8(4):204–212.

Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, Lo S. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;361(17):1627–1638.

Bermúdez-Rengifo WA, Fonseca-Ruiz NJ. Utilidad del lactato en el paciente críticamente enfermo. *Acta Colomb Cuid Intensivo*. 2016;16(2):80-89.

Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int*. 2009;76(4):422-427.

Bouman CS, Oudemans-Van Straaten HM, Tijssen JG, Zandstra DF, Kesecioglu J et al. Effects of early highvolume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: a prospective, randomized trial. *Crit Care Med* 2002;30(10):2205–2211.

Bibliografía

Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, Walley KR, Russell JA. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med*. 2011;39(2):259-265.

Brown JR, Rezaee ME, Hisey WM, Cox KC, Matheny ME, Sarnak MJ. Reduced Mortality Associated with Acute Kidney Injury Requiring Dialysis in the United States. *Am J Nephrol*. 2016;43(4):261-270.

Bruce M. Koeppen BM, y Stanton BA. Homeostasis of Body Fluids. In Berne, RM, Levy MN et al, *Berne & Levy Physiology*, 1ª ed. Mosby. NewYork;1992.20-33.

Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2008;10(2):125-139.

Buchalter SE, Crain MR, Kreisberg R. Regulation of lactate metabolism in vivo. *Diabetes Metab Rev*. 1989;5(4):379-391.

Burdett E, Dushianthan A, Bennett-Guerrero E, Cro S, Gan TJ, Grocott MP, et al. Perioperative buffered versus non-buffered fluid administration for surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 12;12:CD004089.

Caironi P, Gattinoni L. The clinical use of albumin: the point of view of a specialist in intensive care. *Blood Transfus*. 2009;7(4):259-67.

Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Pesenti A, Romero M et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1412-1421.

Bibliografía

- Casanueva J, González-Mesones B, Gutiérrez Cuadra M, Sancho R. Principales soluciones de terapia intravenosa. In: Casanueva J et al, eds. Fluidoterapia y terapia transfusional. 1ª Ed. Servicio Cántabro de Salud. España.2010.Pp 20-30.
- Case J, Khan S, Khalid R, Khan A. Epidemiology of acute kidney injury in the intensive care unit. Crit Care Res Pract. 2013;2013:479730.
- Cerdá J, Ronco C. Modalities of continuous renal replacement therapy: technical and clinical considerations. Semin Dial. 2009;22(2):114-122.
- Chan L, Slater J, Hasbargen J, Herndon DN, Veech RL, Wolf S. Neurocardiac toxicity of racemic D, L-lactate fluids. Integr Physiol Behav Sci. 1994;29:383–394.
- Charpentier J, Mira JP et al. Efficacy and tolerance of hyperoncotic albumin administration in septic shock patients: the EARSS study. Intensive Care Med 2011;37:115–438.
- Chen S. Retooling the creatinine clearance equation to estimate kinetic GFR when the plasma creatinine is changing acutely. J Am Soc Nephrol. 2013;24(6):877-888.
- Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. J Am Soc Nephrol. 2005; 16(11):3365–3370.
- Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte® 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. Ann Surg. 2012;256(1):18-24.

Bibliografía

Chua HR, Venkatesh B, Stachowski E, Schneider AG, Perkins K, Ladanyi S et al. Plasma-Lyte 148 vs 0.9% saline for fluid resuscitation in diabetic ketoacidosis. *J Crit Care*. 2012;27(2):138-145.

Cieza JA, Hinojosa J, Huapaya JA, León CP. Sodium chloride 0.9% versus Lactated Ringer in the management of severely dehydrated patients with choleriform diarrhoea. *J Infect Dev Ctries*. 2013;15(7):528-532.

Claure-Del Granado R, Mehta R. Fluid overload in the ICU: evaluation and management. *BMC Nephrol*. 2016;17:109.

Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*. 1998;25(7153):235-240.

Cosnett JE. The origins of intravenous fluid therapy. *Lancet*. 1989; 1(8641):768-771.

Curry FE, Michel CC. A fibre-matrix model of capillary permeability. *Microvasc Res* 1980;20(1):96–99.

Dalfino L, Tullo L, Donadio I, Malcangi V, Brienza N. Intra-abdominal hypertension and acute renal failure in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2008;34(4):707-713.

Davidson IJ. Renal impact of fluid management with colloids: A comparative review. *Eur J Anaesthesiol*. 2006;23(9):721-738.

Delaney AP, Dan A, McCaffrey J, Finfer S. The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2011;39(2):386-391.

Bibliografía

Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock 2012. Crit Care Med. 2013;41(2):580–637.

Derangedphysiology.com [Internet]. Australia: Alex Yartsev; 2013 [actualizado 28 Ene 2017; citado 31 Ene 2017]. Disponible en: <http://www.derangedphysiology.com/main/>.

Do Pico JL, Osvaldo D. Nefrología Crítica. 5ª ed. Buenos Aires. Ediciones Journal. 2015. p158-179.

Edwards MR, Grocott M. Perioperative Fluid and Electrolyte Therapy. In Miller RD et al, eds. Miller's Anesthesia, 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone;2010.1767-1810.

Eknoyan G. Emergence of the concept of acute renal failure. Am J Nephrol 2002; 22(2-3): 225-230.

Evans GH. The abuse of normal salt solution. JAMA 1911;57:2126-2127.

Fernández E, Ceraso H. Un estrepitoso caso de fraude científico. Med Intensiva. 2011;35(6):323-327.

Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. N Engl J Med. 2004; 350(22):2247-2256.

Finfer S, Cass A, Gallagher M, Lee J, Su S, Bellomo R. Randomised Evaluation of Normal vs. Augmented Level of Replacement Therapy) study: statistical analysis plan. Crit Care Resusc. 2009;11(1):58-66.

Bibliografía

Finfer S, Liu B, Taylor C, Bellomo R, Billot L, Cook D, et al. Resuscitation fluid use in critically ill adults: an international cross-sectional study in 391 intensive care units. *Crit Care*. 2010;14(5):R185.

Food and Drug Administration. Hydroxyethyl Starch Solutions: FDA Safety Communication - Boxed Warning on Increased Mortality and Severe Renal Injury and Risk of Bleeding. Available from: URL: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHuman-MedicalProducts/ucm358349.htm>

Frazze E, Kashani K. Fluid Management for critically ill patients: a review of the current state of fluid therapy in the intensive care unit. *Kidney Dis*. 2016;2(2):64-71.

Fülöp T, Pathak MB, Schmidt DW, Lengvárszky Z, Juncos JP, Lebrun CJ et al. Volume-related weight gain and subsequent mortality in acute renal failure patients treated with continuous renal replacement therapy. *ASAIO J*. 2010;56(4):333-337.

García F, Del baño L, Carrillo A, Jara P, Rodriguez L, Renedo A. Continuous renal replacement therapies in critically-ill patients with acute renal failure. *Med Intensiva*. 2002;26(7):349-355.

Garnacho-Montero J, Fernández E, Ferrer R, Herrera M, Lorente J, Ruiz S et al. Cristaloides y coloides en la reanimación del paciente crítico. *Med Intensiva*. 2015;39(5):303-315.

Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefevre L, Pons B, Boulet E et al. Initiation strategies for renal-replacement therapy in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2016;375(2):122–133.

Gelman S. Venous function and central venous pressure: a physiologic story. *Anesthesiology*. 2008;108(4):735–748.

Bibliografía

Gille J, Klezcewski B, Malcharek M, Raff T, Mogk M, Sablotzki A et al. Safety of resuscitation with Ringer's acetate solution in severe burn (VolTRAB) an observational trial. *Burns*. 2014;40(5):871-880.

Glassford NJ, French CJ, Bailey M, Mårtensson J, Eastwood GM, Bellomo R. Changes in intravenous fluid use patterns in Australia and New Zealand evidence of research translating into practice. *Crit care resusc*. 2016;18(2):78-88.

González-Castro A, Rodriguez-Borregan JC, Azcune O. Hyperchloremia as a confounding variable in fluid therapy studies. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2016;63(6):366-367.

González-Castro A, Peñasco Y, Ortiz-Lasa M. Fluid resuscitation: Current perspective. *Med Clin*. 2016;146(3):128-132.

González-Castro A, Ortiz-Lasa M, Chicote E. Evaluation of knowledge in the composition of fluids of resuscitation of the personnel medical intratraining. *Rev Calid Asist*. 2017;32(2):118-119.

González-Castro A, Ortiz-Lasa M, Rodriguez-Borregan JC, Escudero-Acha P, Chicote E, Suberviola B et al. Meta-analysis of the effects of normal saline on mortality in intensive care. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2019;66(1):3-9.

Grams ME, Estrella MM, Coresh J, Brower RG, Liu KD. Fluid balance, diuretic use, and mortality in acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(5):966-973.

Groeneveld AB, Navickis RJ, Wilkes MM. Update on the comparative safety of colloids: a systematic review of clinical studies. *Ann Surg*. 2011;253(3):470-483.

Bibliografia

Guidet B, Martinet O, Boulain T, Philippart F, Poussel JF, Maizel J et al. Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: the CRYSTMAS study. *Crit Care*. 2012;16(3):R94.

Guyton AC, Lindsey AW, Kaufmann BN, Abernathy JB: Effect of blood transfusion and haemorrhage on cardiac output and on the venous return curve. *Am J Physiol*. 1958; 194(2):263–267.

Hadimioglu N, Saadawy I, Saglam T, Ertug Z, Dinckan A. The effect of different crystalloid solutions on acid-base balance and early kidney function after kidney transplantation. *Anesth Analg*. 2008;107(1):264-269.

Handy JM, Soni N. Physiological effects of hyperchloraemia and acidosis. *Br J Anaesth*. 2008;101(2):141-150.

Hansen PB, Jensen BL, Skott O. Chloride regulates afferent arteriolar contraction in response to depolarization. *Hypertension*. 1998;32(6):1066–1070.

Hamburger HJ. A discourse on permeability in physiology and pathology. *Lancet*. 1921; 198(5125):1039-1045.

Hartmann AF. Chemical changes occurring in the body as the result of certain diseases. The effects of diarrhea, vomiting, dehydration and oliguria on the acid-base balance of the plasma of infants with mastoiditis. *Am J Dis Child*. 1928;35(4):557-575.

Hartmann AF, Senn MJ. Studies in the metabolism of sodium r-lactate. I. Response of normal human subjects to the intravenous injection of sodium r-lactate. *J Clin Invest*. 1932;11(2):327–335.

Bibliografía

Herrera-Gutiérrez ME, Seller-Pérez G, Maynar-Moliner J, Sánchez-Izquierdo-Riera JA. Epidemiology of acute kidney failure in Spanish ICU. Multicenter prospective study FRAMI. *Med Intensiva*. 2006;30(6):260-267.

Heung M, Yessayan L. Renal Replacement Therapy in Acute Kidney Injury: Controversies and Consensus. *Crit Care Clin*. 2017;33(2):365-378.

Heung M, Wolfgram DF, Kommareddi M, Hu Y, Song PX, Ojo AO. Fluid overload at initiation of renal replacement therapy is associated with lack of renal recovery in patients with acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(3):956-961.

Hewitt SM, Dear J, Star RA. Discovery of protein biomarkers for renal diseases. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(7):1677–1689.

Hjortrup PB, Haase N, Bundgaard H, Thomsen SL, Winding R, Pettilä V et al; Restricting volumes of resuscitation fluid in adults with septic shock after initial management: the CLASSIC randomised, parallel-group, multicentre feasibility trial. *Intensive Care Med*. 2016;42(11):1695-1705.

Himmelfarb J, Ikizler TA. Acute kidney injury: changing lexicography, definitions, and epidemiology. *Kidney Int*. 2007;71(10):971-976.

Hofmann-Kiefer KF, Chappell D, Kammerer T, Jacob M, Paptistella M, Conzen P et al. Influence of an acetate- and a lactate-based balanced infusion solution on acid base physiology and hemodynamics: an observational pilot study. *European Journal of Medical Research*. 2012;17:21.

Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, Edipidis K. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med*. 2015;41(8):1411-1423.

Bibliografia

Hoste EA, Maitland K, Brudney CS, Mehta R, Vincent JL, Yates D et al. Four phases of intravenous fluid therapy: a conceptual model. *Br J Anaesth*. 2014;113(5):740-747.

Howard-Jones N. Cholera therapy in the Nineteenth Century. *J Hist Med Allied Sci*. 1972;27:373-395.

Howlett H. Treatment of cholera by saline injection. *Lancet*. 1849;54:269.

Hsu CY, Ordoñez JD, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Go AS: The risk of acute renal failure in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2008;74(1):101–107.

Jennings CE. The intravenous injection of saline fluids for cholera. *Lancet*. 1883; 122:125.

Joseph DR, Meltzer SJ. Some observations on the physiological action of sodium chloride, *J. Pharmacolo Exp Ther*. 1911;2:271-283.

Kane-Gill SL, Goldstein SL. Drug-Induced Acute Kidney Injury: A Focus on Risk Assessment for Prevention. *Crit Care Clin*. 2015;31(4):675-684.

Kalil AC, Johnson DW, Lisco SJ, Sun J. Early Goal-Directed Therapy for Sepsis: A Novel Solution for Discordant Survival Outcomes in Clinical Trials. *Crit Care Med*. 2017;45(4):607-614.

Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lameire N. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care*. 2002;8(6):509-514.

Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL et al. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(1):1-138.

Bibliografia

Kim SY, Huh KH, Lee JR, Kim SH, Jeong SH, Choi YS. Comparison of the effects of normal saline versus Plasmalyte on acid-base balance during living donor kidney transplantation using the Stewart and base excess methods. *Transplant Proc.* 2013;45(6):2191-2196.

Kimura S, Iwasaki D, Shimizu D, Kanazawa T, Kawase H, Shioji N et al. Hyperchloremia Is Not an Independent Risk Factor for Postoperative Acute Kidney Injury in Pediatric Cardiac Patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019;33(7):1939-1945. Kronecker H. Bemerkung uber lebensrettende transfusion mit anorganischer salzlosung bei hunden. *Berliner Klin Wochenschr.* 1879;16:767.

Koustova E, Stanton K, Gushchin V, Alam HB, Stegalkina S, Rhee PM. Effects of lactated Ringer's solutions on human leukocytes. *J Trauma.* 2002;52(5):872–878.

Krajewski ML, Raghunathan K, Paluszkiewicz SM, Schermer CR, Shaw AD. Metaanalysis of high- versus low-chloride content in perioperative and critical care fluid resuscitation. *Br J Surg.* 2015;102(1):24–36.

Krooh A, Landis EM, Turner A. The movement of fluid through the human capillary wall in relation to venous pressure and to the colloid osmotic pressure in the blood. *Clin Invest.* 1932;11:63.

Langer T, Santini A, Scotti E, Regenmortel NV, Malbrain M, Caironi P. Intravenous balanced solutions: from physiology to clinical evidence. *Anaesthesiology intensive therapy.* 2015;47(1):78-88.

Lapi F, Azoulay L, Yin H, Nessim SJ, Suissa S. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal

antiinflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ*. 2013;346:e8525.

Latta T. Malignant Cholera. Documents communicated by the Central Board of Health, London, relative to the treatment of cholera by the copious injection of aqueous and saline fluids into the veins. *Lancet*. 1832;18:274-277.

Latta T. Saline venous injection in cases of malignant cholera, performed while in the vapour-bath. *Lancet*. 1832;19:208-209.

Lazarus-Barlow WS. On the initial rate of osmosis of blood-serum with reference to the composition of “physiological saline solution” in mammals. *J Physiol*. 1896; 20:145-157.

Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality: A cohort analysis. *JAMA*. 1996;275(19):1489–1494.

Libório AB, Macedo E, de Queiroz RE, Leite TT, Rocha IC, Freitas IA et al. Kidney Disease Improving Global Outcomes or creatinine kinetics criteria in acute kidney injury: a proof of concept study. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(11):2779-2787.

Lombi F, Muryan A, Canzonieri R, Trimarchi H. Biomarkers in acute kidney injury: Evidence or paradigm? *Nefrología*. 2016;36(4):339-346.

Lobo DN, Dube MG, Neal KR, Allison SP, Rowlands BJ. Peri-operative fluid and electrolyte management: A survey of consultant in the UK. *Ann R Coll Surg Engl*. 2002;84(3):156-160.

Bibliografia

Lobo DN, Awad S. Should chloride-rich crystalloids remain the mainstay of fluid resuscitation to prevent ‘pre-renal’ acute kidney injury? *Con. Kidney Int.* 2014;86(6):1096-1105.

Luft JH. Fine structure of capillary and endocapillary layer as revealed by ruthenium red. *Fedn Proc* 1966;25(6):1773–1783.

Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, Engoru C, Olupot-Olupot P, Akech SO et al. Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med.* 2011;364(6):2483-2495.

Malbrain ML, Regenmortel N, Saugel B, Tavernier B De, Gaal PJ Van, Boyau OJ, et al. Principles of fluid management and stewardship in septic shock : it is time to consider the four D ’ s and the four phases of fluid therapy. *Ann Intensive Care.* 2018;8(1):66.

Malbrain ML, Marik PE, Witters I, Cordemans C, Kirkpatrick AW, Roberts DJ, et al. Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2014;46(5):361-380.

Marik PE, Monnet X, Teboul JL. Haemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Ann Intensive Care.* 2011;1(1):1.

Marik PE. Iatrogenic salt water drowning and the hazards of a high central venous pressure. *Ann Intensive Care.* 2014;21;4:21.

Marik PE, Bellomo R. A rational approach to fluid therapy in sepsis. *Br J Anaesth.* 2016;116(3):339-349.

Bibliografía

Mas-Font S, Ros-Martinez J, Pérez-Calvo C, Villa-Díaz P, Aldunate-Calvo S, Moreno-Clari E. Prevention of acute kidney injury in Intensive Care Units. *Med Intensiva*. 2017;41(2):116-126.

Mata L. El cólera: historia, prevención y control. 1ª Ed. Ed. de la Universidad de Costa Rica. 1992.

Matas R. The continued intravenous “drip”:with remarks on the value of continued gastric drainage and irrigation by nasal intubation with a gastroduodenal tube (jutte) in surgical practice. *Ann Surg* 1924;79:643-661.

McCluskey SA, Karkouti K, Wijesundera D, Minkovich L, Tait G, Beattie WS. Hyperchloremia after noncardiac surgery is independently associated with increased morbidity and mortality: a propensity-matched cohort study. *Anesth Analg*. 2013;117(2):412-421.

McDermid RC, Raghunathan K, Romanovsky A, Shaw AD, Bagshaw SM et al. Controversies in fluid therapy: Type, dose and toxicity. *World J Crit Care Med*. 2014;4;3(1):24-33.

McFarlane C, Lee A. A comparison of Plasmalyte 148 and 0.9% saline for intra-operative fluid replacement. *Anaesthesia*. 1994;49(9):779-781.

Mehta R, Kellum J, Shah S, Molitoris B, Ronco C, Warnock D et al. Acute kidney injury network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11(2):R31.

Mengoli LR. Excerpts from the history of postoperative fluid therapy. *Am J Surg* 1971;121(3):311-321.

Micek ST, Roubinian N, Heuring T, Bode M, Williams J, Harrison C et al. Before-after study of a standardized hospital order set for the management of septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34(11):2707-2713.

Michel CC. Filtration coefficients and osmotic reflexion coefficients of the walls of single frog mesenteric capillaries. *J Physiol.* 1980;309:341–355.

Modi MP, Vora KS, Parikh GP, Shah VR. A comparative study of impact of infusion of Ringer's Lactate solution versus normal saline on acid-base balance and serum electrolytes during live related renal transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2012;23(1):135-137.

Moritz ML, Ayus JC. Maintenance Intravenous Fluids in Acutely Ill Patients. *N Engl J Med.* 2015;373(14):1350-1360.

Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med.* 2015;372(14):1301-1311.

Murchison DR. Case of cholera treated with saline injections into the veins. *Lancet.* 1866;88:412.

Murphy CV, Schramm GE, Doherty JA, Reichley RM, Gajic O, Afessa B et al. The importance of fluid management in acute lung injury secondary to septic shock. *Chest.* 2009;136(1):102-109.

Myburgh JA, Cooper DJ, Finfer S, Bellomo R, Norton R, Bishop N et al. Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *N Engl J Med.* 2007;357(9):874-884.

Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med*. 2012;367(20):1901-1911.

Myburgh JA, Mythen MG. Resuscitation Fluids. *N Engl J Med*. 2013;369(13):1243-1251.

Myburgh JA. Fluid resuscitation in acute medicine: what is the current situation? *J Intern Med*. 2015;277(1):58-68.

Myles PS, Bellomo R, Corcoran T, Forbes A, Peyton P, Story D et al. Restrictive versus Liberal Fluid Therapy for Major Abdominal Surgery. *N Engl J Med*. 2018;378(24):2263-2274.

National Clinical Guideline Centre (UK). Acute kidney injury: Prevention, detection and management up to the point of renal replacement therapy. Londres: Royal College of Physicians (UK); 2013.

Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(5):930-936.

Neyra JA, Canepa-Escaro F, Li X, Manllo J, Adams-Huet B, Yee J et al. Association of Hyperchloremia With Hospital Mortality in Critically Ill Septic Patients. *Crit Care Med*. 2015;43(9):1938-1944.

O'Shaughnessy WB. Proposal of a new method of treating the blue epidemic cholera by the injection of highly-oxygenised salts into the venous system. *Lancet*. 1831;17:366-371.

Oh TK, Song IA, Kim SJ, Lim SY, Do SH, Hwang JW, et al. Hyperchloremia and postoperative acute kidney injury: a retrospective analysis of data from the surgical intensive care unit. *Crit Care*. 2018;22(1):277.

Bibliografía

Oliver J, Mac DM, Tracy A. The pathogenesis of acute renal failure associated with traumatic and toxic injury; renal ischemia, nephrotoxic damage and the ischemic episode. *The Journal Clin Invest.* 1951;30(12-1):1307-1439.

Orbegozo Cortés D, Gamarano Barros T, Njimi H, Vincent JL. Crystalloids versus colloids: Exploring differences in fluid requirements by systematic review and meta-regression. *Anesth Analg.* 2015;120(2):389–402

Payen D, de Pont AC, Sakr Y, Spies C, Reinhart K, Vincent JL .A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care.* 2008;12(3):R74.

Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, Cameron PA, Cooper DJ et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med.* 2014;371(16):1496-1506.

Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Åneman A et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2012; 367(2):124-134.

Peters J, Mack GW, Lister G: The importance of the peripheral circulation in critical illnesses. *Intensive Care Med.* 2001;27(9):1446–1458.

Pfortmueller CA, Fleischmann E. Acetate-buffered crystalloid fluids: Current knowledge, a systematic review. *J Crit Care.* 2016;35:96-104.

Puskarich MA, Marchick MR, Kline JA, Steuerwald MT, Jones AE. One year mortality of patients treated with an emergency department based early goal directed therapy protocol for severe sepsis and septic shock: a before and after study. *Crit Care.* 2009;13(5):R167

Bibliografia

Raghunathan K, Shaw A. Hydroxyethyl starch or saline in intensive care. *N Engl J Med*. 2013;368(8):774-775.

Raghunathan K, Murray PT, Beattie WS, Lobo DN, Myburgh J, Sladen R et al. Choice of fluid in acute illness: what should be given? An international consensus. *Br J Anaesth*. 2014;113(5):772-783.

Raghunathan K, Bonavia A, Nathanson BH, Beadles CA, Shaw AD, Brookhart MA et al. Association between Initial Fluid Choice and Subsequent In-hospital Mortality during the Resuscitation of Adults with Septic Shock. *Anesthesiology*. 2015;123(6):1385-1393.

Rangappa P. Discovery of colloids. *J Assoc Physicians India*. 2009;57:664.

Rees GO. Saline injections in cholera. *Lancet*. 1853;62:313.

Revelly JP, Tappy L, Martinez A, Bollmann M, Cayeux MC, Berger MM et al. Lactate and glucose metabolism in severe sepsis and cardiogenic shock. *Crit Care Med*. 2005;33(10):2235-2240.

Rhee P. Noncolligative properties of intravenous fluids. *Curr Opin Crit Care*. 2010;16:317-322.

Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):304-377.

Ringer S. A further contribution regarding the influence of the different constituents of the blood on the contraction of the heart. *J Physiol*. 1883;4(1):29-42.

Ringer S. Concerning the influence exerted by each of the constituents of the blood on the contraction of the ventricle. *J Physiol*. 1882;3(5-6):380-393.

Bibliografía

Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345:1368–1377.

Rochwerf B, Alhazzani W, Sindi A, Heels-Ansdell D, Thabane L, Fox-Robichaud A et al. Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;161(5):347-355.

Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni P et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet*. 2000;1(9239):26-30.

Rosenberg AL, Dechert RE, Park PK, Bartlett RH. Review of a large clinical series: association of cumulative fluid balance on outcome in acute lung injury: a retrospective review of the ARDSnet tidal volume study cohort. *J Intensive Care Med*. 2009;24(1):35-46.

Ross AD, Angaran DM. Colloids vs. Crystalloids a continuing controversy. *Drug Intell Clin Pharm*. 1984;18:202-212.

Sánchez RM, Pérez IA. Cholera: history of a great calamity of the humanity. *Hum Médicas*. 2014;14:547-569.

Saw MM, Chandler B, Ho KM. Benefits and risks of using gelatin solution as a plasma expander for perioperative and critically ill patients: a meta-analysis. *Anaesth Intensive Care*. 2012;40(1):17-32.

Scales K. NICE CG 174: intravenous fluid therapy in adults in hospital. *Br J Nurs*. 2014;23:S6-S8.

Scheingraber S, Rehm M, Sehmisch C, Finsterer U. Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiology*. 1999;90(5):1265-1270.

Schneider AG, Bellomo R, Bagshaw SM, Choice of renal replacement therapy modality and dialysis dependence after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2013;39(6):987-997.

Schortgen F, Deye N, Brochard L. Preferred plasma volume expanders for critically ill patients: results of an international survey. *Intensive Care Med*. 2004;30(12):2222-2229.

Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, Cattaneo I, Hemery F, Lemaire F et al. Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet*. 2001;24(9260):911-916.

Schortgen F, Girou E, Deye N, Brochard L. The risk associated with hyperoncotic colloids in patients with shock. *Intensive Care Med*. 2008;34(12):2157-2168.

Schuller D, Mitchell JP, Calandrino FS, Schuster DP. Fluid balance during pulmonary edema. Is fluid gain a marker or a cause of poor outcome? *Chest*. 1991;10(4):1068-1075.

Selby NM, McIntyre CW. A systematic review of the clinical effects of reducing dialysate fluid temperature. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(7):1883–1898.

Seijas M, Baccino C, Nin N, Lorente JA. Definition and biomarkers of acute renal damage: New perspectives. *Med Intensiva*. 2014;38(6):376-385.

Seller-Pérez G, Más-Font S, Pérez-Calvo C., Villa-Díaz P, Celaya-López M., Herrera-Gutiérrez M.E. Acute kidney injury: Renal disease in the ICU. *Med Intensiva*. 2016;40(6):374-382.

Bibliografia

Self WH, Semler MW, Bellomo R, Brown SM, deBoisblanc BP, Exline MC et al. Liberal Versus Restrictive Intravenous Fluid Therapy for Early Septic Shock: Rationale for a Randomized Trial. *Ann Emerg Med*. 2018;72(4):457-466.

Semler MW, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Stollings JL, Self WH, Siew ED et al. Balanced Crystalloids versus Saline in the Intensive Care Unit. The SALT Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(10):1362-1372.

Semler MW, Self WH, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Wang L, Byrne DW et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. *N Engl J Med*. 2018;378(9):829-839.

Semler MW, Rice TW. Sepsis Resuscitation: Fluid Choice and Dose. *Clin Chest Med*. 2016; 37(2):241-250.

Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Lahey D, Ngo L, Buras J, et al. Implementation and outcomes of the Multiple Urgent Sepsis Therapies (MUST) protocol. *Crit Care Med*. 2006;34(4):1025-1032.

Shaw AD, Bagshaw SM, Goldstein SL, Scherer LA, Duan M, Schermer CR et al. Major complications, mortality, and resource utilization after open abdominal surgery: 0.9% saline compared to Plasma-Lyte. *Ann Surg*. 2012;255(5):821–829.

Shaw AD, Raghunathan K, Peyerl FW, Munson SH, Paluszkiwicz SM, Schermer CR. Association between intravenous chloride load during resuscitation and in-hospital mortality among patients with SIRS. *Intensive Care Med* 2014;40(12):1897–1905.

Shaw AD, Schermer CR, Lobo DN, Munson SH, Khangulov V, Hayashida DK et al. Impact of intravenous fluid composition on outcomes in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care*. 2015;12;19:334.

Bibliografia

Shaw J, McNee J. A contribution to the study of “war nephritis”. *Br Med J*. 1917; 2(2971):745–751.

Starling EH. On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. *J Physiol* 1896;19(4):312–326.

Thomas-Rueddel DO, Vlasakov V, Reinhart K, Jaeschke R, Rueddel H, Hutagalung R, et al. Safety of gelatin for volume resuscitation--a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2012;38(2):1134-1142.

Trzeciak S, Dellinger RP, Abate NL, Cowan RM, Stauss M, Kilgannon JH et al. Translating research to clinical practice: a 1-year experience with implementing early goal-directed therapy for septic shock in the emergency department. *Chest*. 2006;129(2):225-232.

Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*. 2005;17(7);294:813-818.

Uchino S, Toki N, Takeda K, Ohnuma T, Namba Y, Katayama S et al. Validity of low-intensity continuous renal replacement therapy. *Crit Care Med* 2013;41(11):2584–2591.

Van Haren F, Zacharowski K. What’s new in volumen therapy in the intensive care unit? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2014;28(3):275-283.

Van Zyl DG, Rheeder P, Delport E. Fluid management in diabetic-acidosis-Ringer's lactate versus normal saline: a randomized controlled trial. *QJM*. 2012;105(4):337-343.

Varrier M, Ostermann M. Fluid Composition and Clinical Effects. *Crit Care Clin*. 2015;31(4):823-837.

Bibliografia

Verma B, Luethi N, Cioccari L, Lloyd-Donald P, Crisman M et al. A multicentre randomised controlled pilot study of fluid resuscitation with saline or Plasma-Lyte 148 in critically ill patients. *Crit Care Resusc.* 2016;18(3):205-212.

Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med.* 2013;369(18):1726-1734.

Vincent JL. Relevance of albumin in modern critical care medicine. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2009;23(2):183-191.

Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med.* 2006;34(2):344-353.

Vincent JL, Russell JA, Jacob M, Martin G, Guidet B, Wernerman J et al.. Albumin administration in the acutely ill: what is new and where next? *Crit Care.* 2014;18(4):231.

Villa G, Ricci Z, Ronco C. Renal Replacement Therapy. *Crit Care Clin.* 2015;31(4):839-848.

Voigtsberger S, Urner M, Hasler M, Roth Z'Graggen B, Booy C, Spahn DR et al. Modulation of early inflammatory response by different balanced and non-balanced colloids and crystalloids in a rodent model of endotoxemia. *PLoS One.* 2014;7;e93863.

Waikar S, Bonventre J. Creatinine kinetics and definition of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(3):672-679.

Wakim KG. "Normal" 0.9% salt solution is neither "normal" nor physiological. *JAMA.* 1970;214(9):1710.

Watkins J. Reactions to gelatin plasma expanders. *Lancet.* 1994;344:328-329.

Wang N, Jiang L, Zhu B, Wen Y, Xi XM. Fluid balance and mortality in critically ill patients with acute kidney injury: A multicenter prospective epidemiological study. *Crit Care*. 2015;19:371.

Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006;15(24):2564-2575.

Wiedermann CJ, Joannidis M. Accumulation of hydroxyethyl starch in human and animal tissues: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2014;40(2):160-170.

Wilcox CS. Regulation of renal blood flow by plasma chloride. *J Clin Invest*. 1983;71(3):726–735.

Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br J Anaesth*. 2012;108(3):384-394.

Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, Pike F et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370(18):1683-1693.

Yessayan L, Neyra JA, Canepa-Escaro F, Vasquez-Rios G, Heung M, Yee J. Effect of hyperchloremia on acute kidney injury in critically ill septic patients: a retrospective cohort study. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):346.

Young JB, Utter GH, Schermer CR, Galante JM, Phan HH, Yang Y et al. Saline versus Plasma-Lyte A in initial resuscitation of trauma patients: a randomized trial. *Ann Surg*. 2014;25(2):255-262.

Young P, Bailey M, Beasley R, Henderson S, Mackle D, McArthur C, et al. Effect of a buffered crystalloid solution vs saline on acute kidney injury among patients in the intensive care unit: The SPLIT randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314(16):1701-1710.

Yunos NM, Kim IB, Bellomo R, Bailey M, Ho L, Story D et al. The biochemical effects of restricting chloride-rich fluids in intensive care. *Crit Care Med*. 2011;39(11):2419-2424.

Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA*. 2012;308(15):1566-1572.

Zander R. Fluid Management. 2^o ed. Deutsche Bibliothek. 2009.

Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, Van Aken H, Wempe C, Pavenstädt H et al. Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: the ELAIN randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315(20):2190–2199.

Zhou F, Peng ZY, Bishop JV, Cove ME, Singbartl K, Kellum JA. Effects of fluid resuscitation with 0.9% saline versus a balanced electrolyte solution on acute kidney injury in a rat model of sepsis. *Crit Care Med*. 2014;42(4):270-278.

